

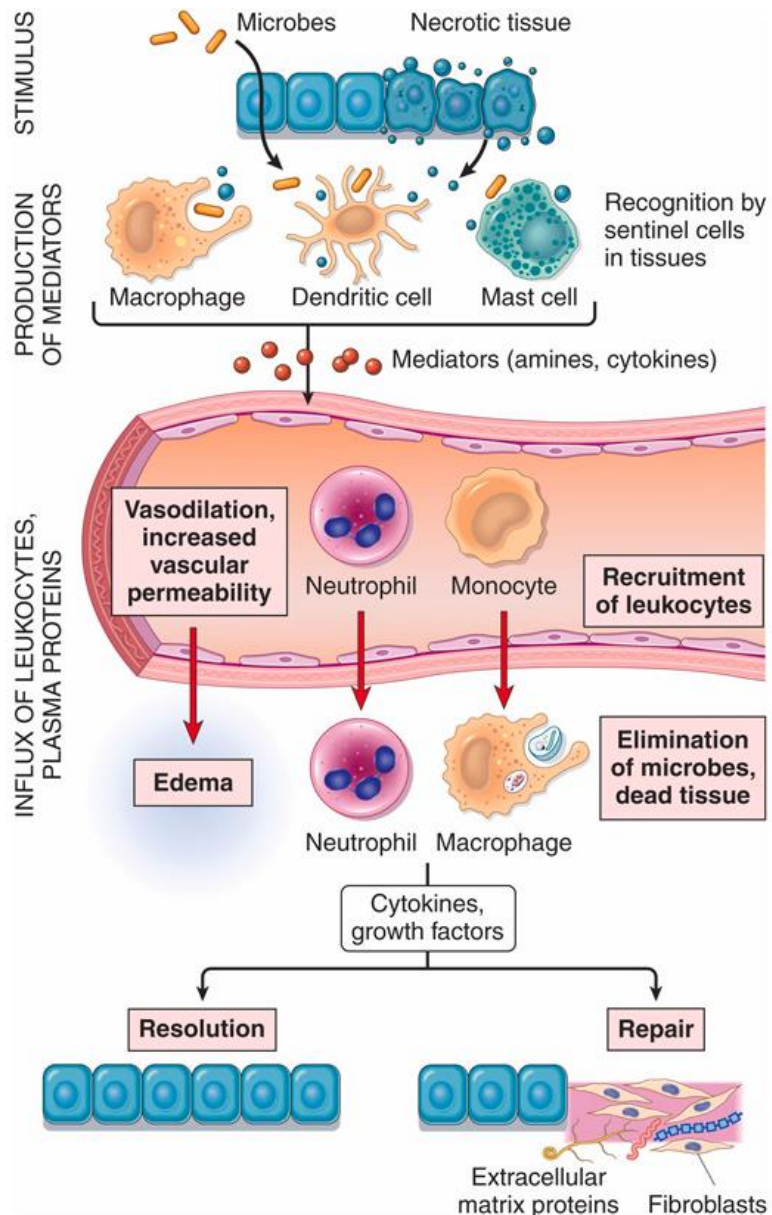
## 2. LA RISPOSTA AL DANNO: INFIAMMAZIONE

Le modificazioni del microambiente associate agli eventi lesivi sono riconosciute da specifici sistemi cellulari e molecolari (immunità innata), che avviano una risposta al danno chiamata **INFIAMMAZIONE**, caratterizzata da modificazioni morfologiche e funzionali del tessuto connettivo vascolarizzato.



**Argomenti trattati. Definizioni e caratteristiche generali. Infiammazione acuta: avvio del processo infiammatorio, modificazioni vascolari, reclutamento e attivazione leucocitaria, contrasto degli agenti lesivi/effetti del danno, danno tissutale associato all'infiammazione. Mediatori dell'infiammazione: amine vasoattive, metaboliti dell'acido arachidonico, citochine e chemochine, sistemi del complemento e delle chinine, ossido nitrico. Caratteristiche morfologiche dell'infiammazione acuta. Esiti dell'infiammazione acuta. Infiammazione cronica: cause e meccanismi, caratteristiche morfologiche. Effetti sistemici dell'infiammazione: febbre, proteine della fase acuta, leucocitosi. Panoramica della riparazione tissutale.**

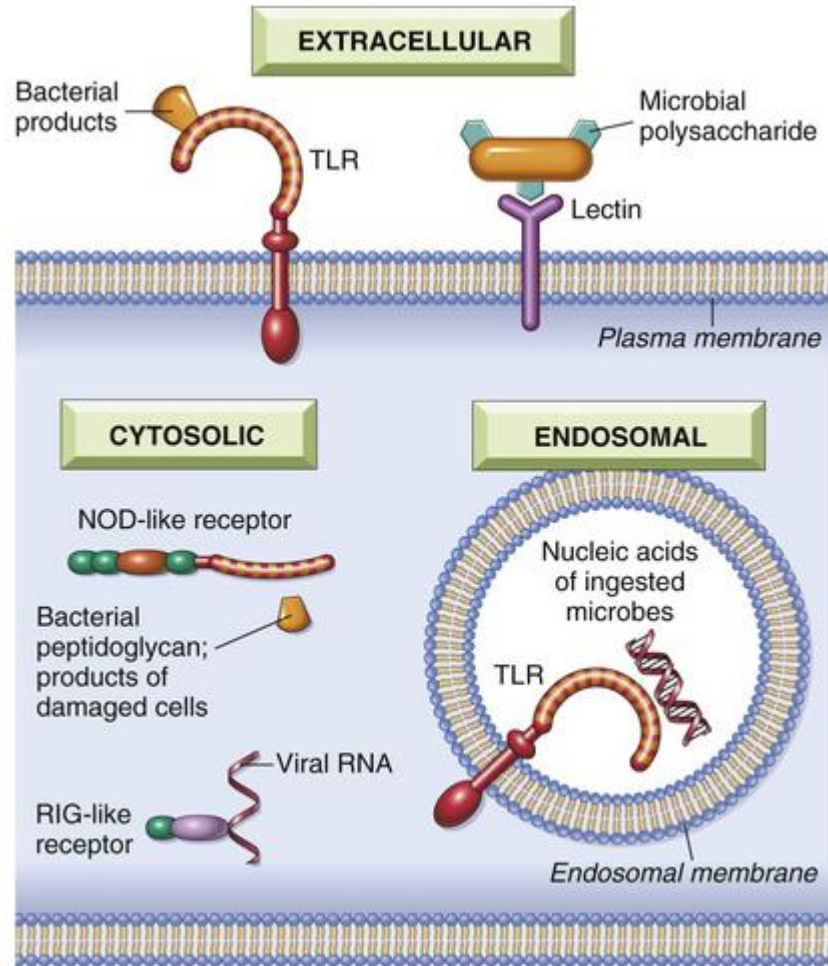
## schema generale del processo infiammatorio



## Infiammazione: definizioni e caratteristiche generali

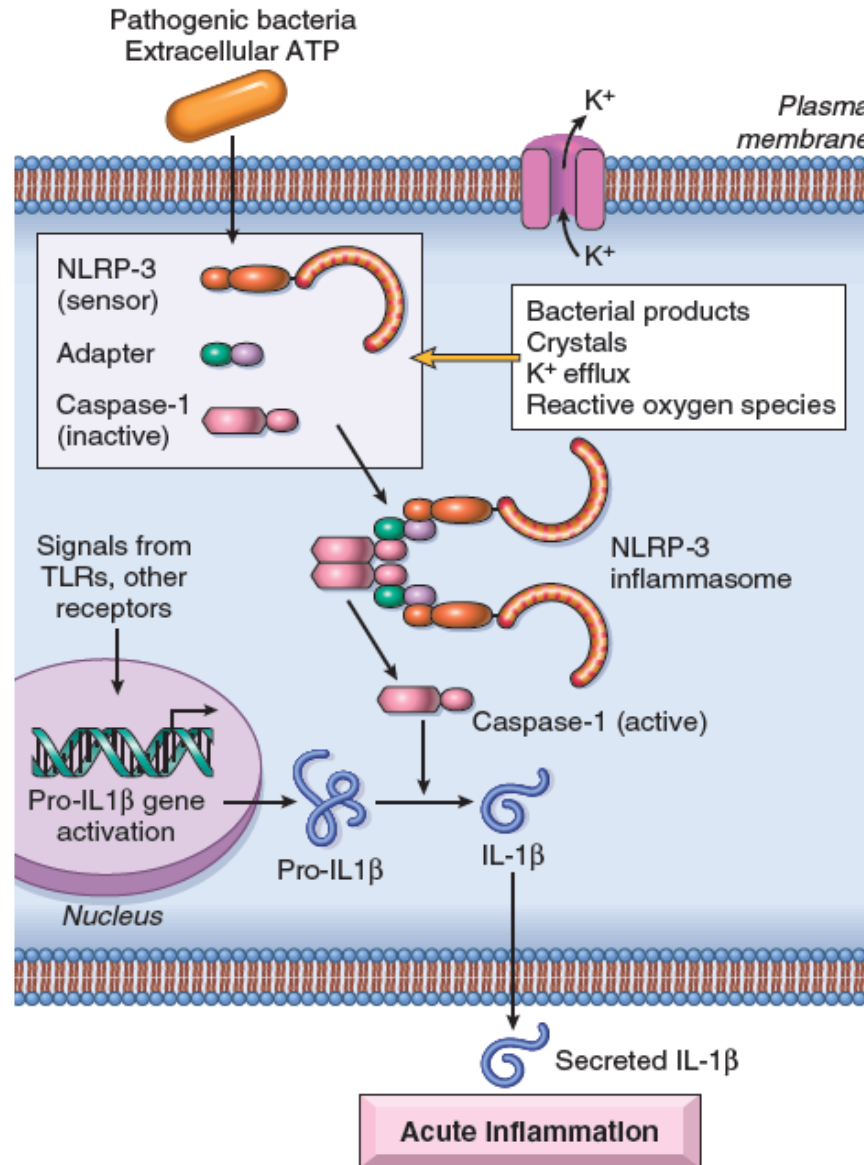
- definizione** Reazione del tessuto connettivo vascolarizzato in risposta agli stessi eventi responsabili del danno cellulare: consiste nella fuoriuscita di fluido con proteine e leucociti dall'interno dei vasi della microcircolazione.
- finalità** Contrasto dell'agente lesivo e/o degli effetti del danno, e avvio del processo riparativo.
- Implicazioni patologiche** Reazione protettiva, ma con aspetti potenzialmente dannosi.
- tipologia** Acuta o cronica, a seconda della durata e delle caratteristiche
- **Infiammazione acuta:** avvio rapido (min-ore), durata relativamente breve (giorni), rilevanti (ma transitorie) modificazioni del microcircolo con formazione di essudato, e rilevanti manifestazioni sistemiche (ad es. febbre).
  - **Infiammazione cronica:** lunga durata, rilevanti modificazioni dell'architettura tessutale, manifestazioni sistemiche generalmente scarse.

## Avvio del processo infiammatorio: riconoscimento di agenti infettivi e/o di cellule danneggiate (interazione PAMP/DAMP-PRR).



- In condizioni di infezione/necrosi, nel microambiente tissutale sono presenti strutture molecolari derivanti dagli agenti infettivi (**PAMP**, pathogen-associated molecular pattern) e/o dalle cellule danneggiate (**DAMP**, damage-associated molecular pattern).
- Tutte le cellule che compongono un tessuto, ma soprattutto i macrofagi, assieme ai mastociti e alle cellule dendritiche (sistema immunitario innato), hanno recettori **PRR**, variamente localizzati, che riconoscono come ligandi PAMP e DAMP.
- **Le quattro principali famiglie di PRR sono:**
  - **TLR:** Toll-like receptors, membrana plasmatica ed endosomi, recettori di vari prodotti microbici (proteine, glicolipidi, e acidi nucleici) .
  - **NLR:** NOD-like receptors, recettori citosolici per peptidoglicani della parete batterica, e vari DAMP (ad es. urati,  $\downarrow[K^+]$  ).
  - **CLR:** C-type lectin receptors, recettori di membrana per polisaccaridi microbici (funghi e batteri).
  - **RLR:** RIG-like receptors, recettori citosolici per acidi nucleici (ad es. dsRNA virali).
- ***Nell'insieme, sono stati identificati circa 100 distinti PRR capaci di riconoscere circa un migliaio di strutture PAMP/DAMP.***

## Recettori NLR e inflammasoma



### Inflammasoma

Complesso proteico che si forma nel citosol a seguito della presenza principalmente di materiale da cellule morte (DAMP), e di alcuni microbi. È costituito da una proteina NLR, una proteina adattatrice e dalla pro-caspasi 1, che viene attivata. La caspasi 1 taglia la pro-IL1 $\beta$  (trascritta a seguito dell'attivazione NF $\kappa$ B), producendo la forma attiva IL1 $\beta$ .

### Rilevanza patologica

Urati (gota), lipidi (obesità e diabete) e cristalli di colesterolo (aterosclerosi) possono attivare NLR, così contribuendo all'infiammazione associata a tali condizioni.

## processi cellulari avviati dall'interazione PAMP/DAMP-PRR

In relazione al tipo cellulare e al recettore coinvolto, le interazioni PAMP/DAMP-PRR attivano vie di trasduzione del segnale, che a loro volta inducono

- **risposte cellulari rapide (min):** ad es. degranulazione.
- **attivazione di programmi trascrizionali pro-infiammatori (h):**
  - **NFkB, AP-1:** produzione di citochine pro-infiammatorie come IL-1 e TNF, chemochine, e molecole di adesione endoteliale.
  - **IRF** (Interferon-responding factor): con produzione di IFN tipo I ( $\alpha$  e  $\beta$ ) per la difesa antivirale.

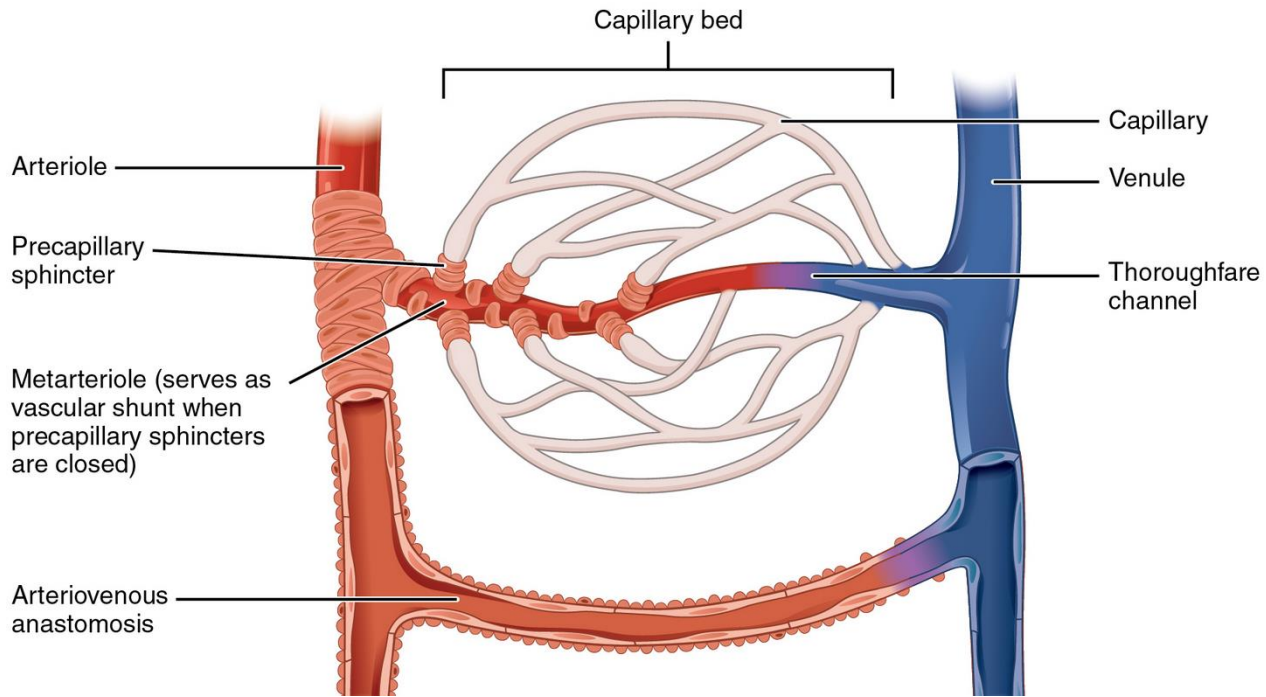


**Nell'insieme, le cellule «sentinella» residenti nei tessuti rispondono alle alterazioni del microambiente producendo e rilasciando segnali molecolari (mediatori dell'infiammazione) che**

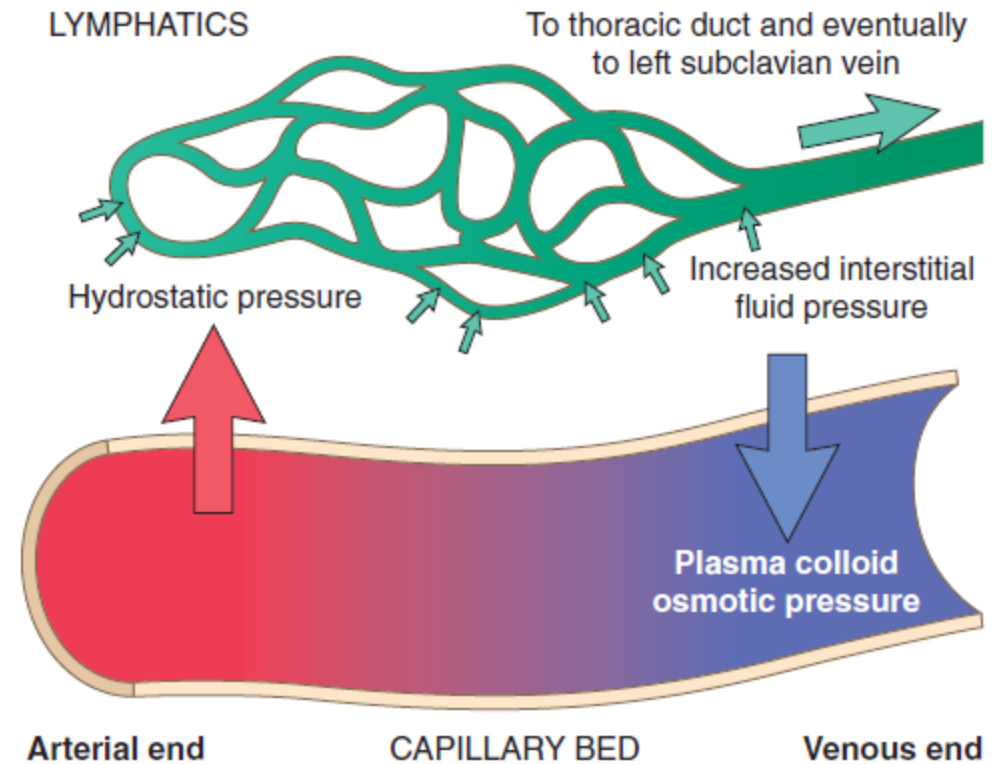
- *modificano le caratteristiche anatomo-funzionali della microcircolazione*
- *permettono il reclutamento e l'attivazione di leucociti circolanti*
- *stimolano processi di sopravvivenza/proliferazione*

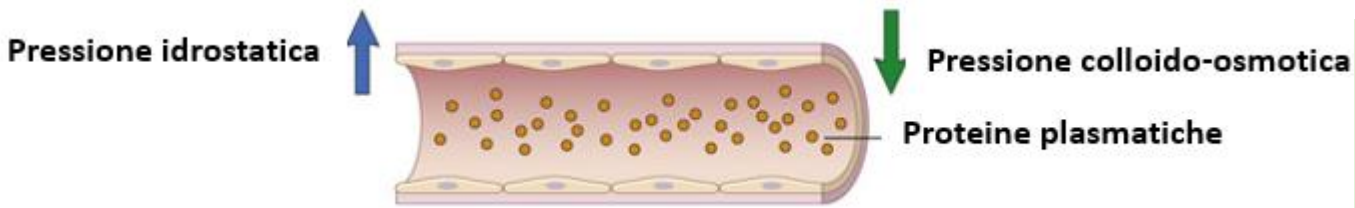
**NFkB** è considerato il «master gene» della risposta infiammatoria, per la produzione di segnali molecolari implicati sia nel contrasto degli agenti lesivi (pro-infiammatori), sia nell'avvio dei processi riparativi (pro-sopravvivenza e proliferazione).

# Fattori che influenzano i movimenti di fluido e soluti a livello della microcircolazione in condizioni normali (forze di Starling)

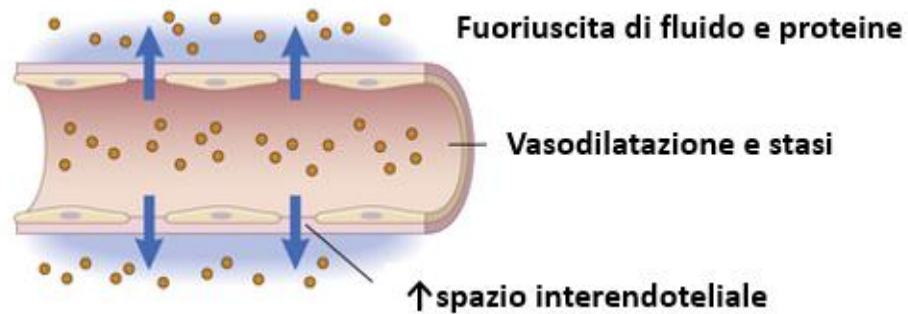


- La parete capillare è permeabile all'acqua e soluti a basso PM (ad es. glucosio, aminoacidi,  $O_2$ , elettroliti, ormoni etc.), ma non alle componenti proteiche del plasma.
- La diffusione di fluido e soluti a basso PM fra i compartimenti intravascolare e interstiziale avviene in accordo al relativo gradiente di concentrazione, ed è influenzata dalle **forze di Starling** (pressione idrostatica intravascolare e interstiziale, e pressione colloido-osmotica intravascolare e interstiziale).



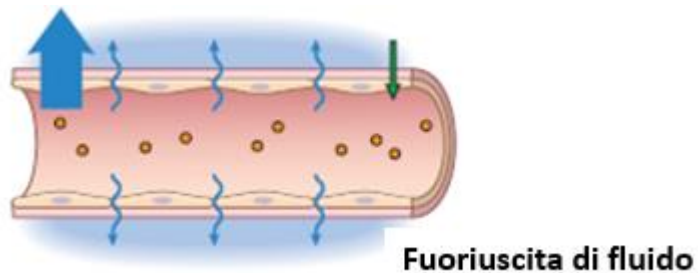


In condizioni normali, la pressione idrostatica è  $\approx 32$  mm Hg all'estremità arteriolare della rete capillare e di  $\approx 12$  mm Hg all'estremità venulare. La pressione colloid-osmotica media tessutale è  $\approx 25$  mm Hg, uguale alla pressione capillare media. Di conseguenza, il flusso netto di fluido attraverso la parete vascolare del microcircolo è pressoché nullo.



### Essudato (peso specifico > 1.02)

Nell'infiammazione, a seguito dell'aumento della pressione idrostatica intravascolare in tutte le sezioni del microcircolo e dell'aumento della permeabilità della parete vascolare, si determina un accumulo interstiziale di fluido e proteine (e cellule, non mostrate in figura) proveniente dall'interno dei vasi. Tale accumulo è denominato **essudato** (o edema infiammatorio).

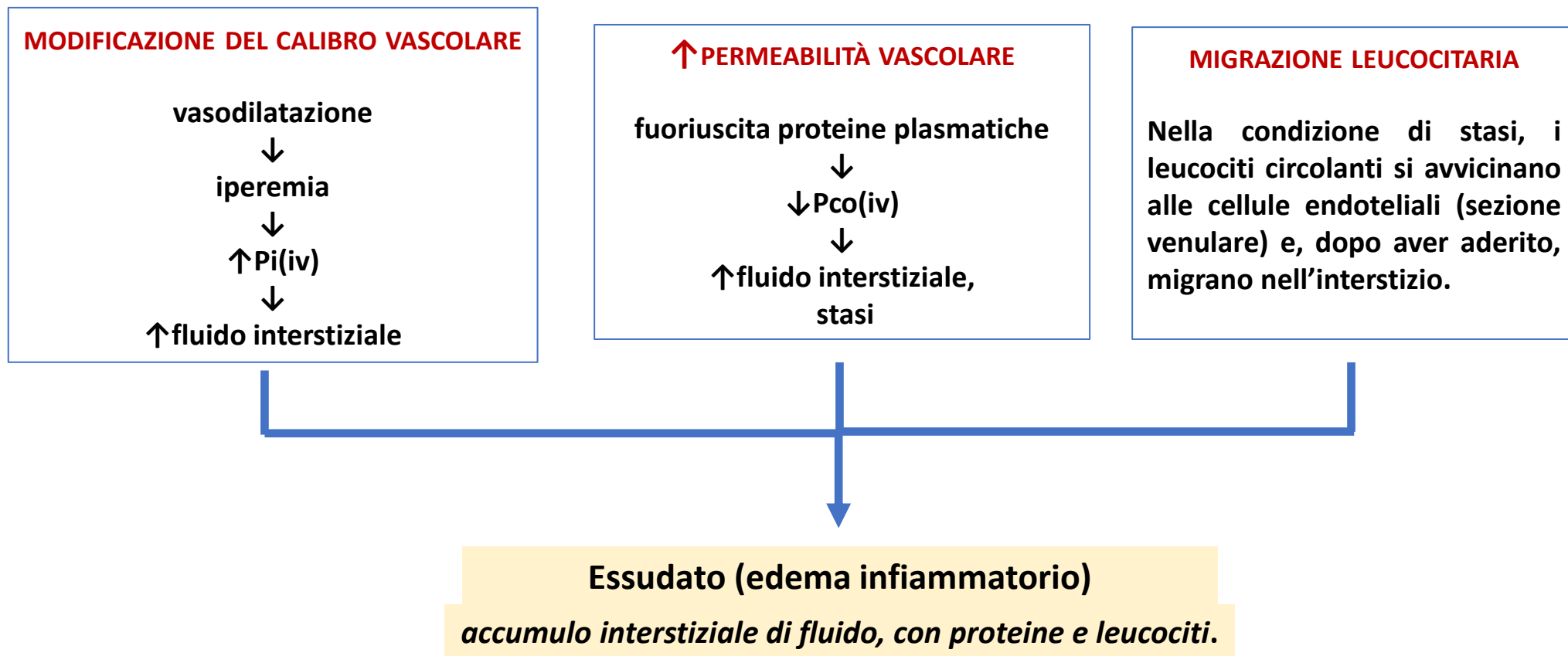


### Trasudato (peso specifico < 1.02)

Se dall'interno dei vasi fuoriesce soltanto fluido a basso contenuto proteico (albumina), si forma il **trasudato** (o edema non infiammatorio). Il trasudato può essere dovuto ad un aumento della pressione idrostatica intravascolare o alla riduzione della pressione colloid-osmotica intravascolare.

**Edema:** eccesso di fluido nello spazio interstiziale o nelle cavità sierose; **essudato = edema infiammatorio;** **trasudato = edema non infiammatorio.**

## Meccanismi che concorrono alla formazione dell'essudato (modificazioni del calibro e aumento della permeabilità della parete vascolare, migrazione leucocitaria)





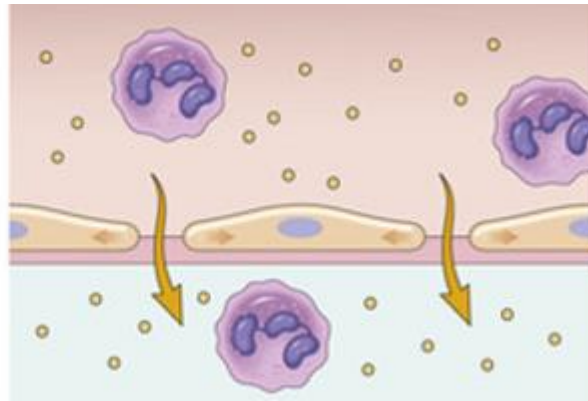
## meccanismi di aumentata permeabilità della parete vascolare



Durante l'infiammazione, la permeabilità della parete vascolare della microcircolazione aumenta a seguito di due meccanismi distinti, spesso coesistenti.

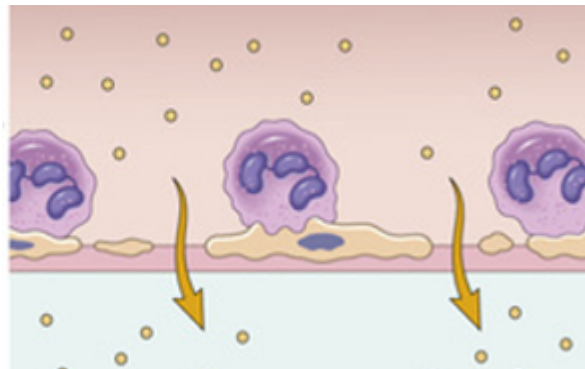
### Retrazione delle cellule endoteliali venulari

- Indotta da istamina (e altri mediatori)
- Rapida e di breve durata (min)

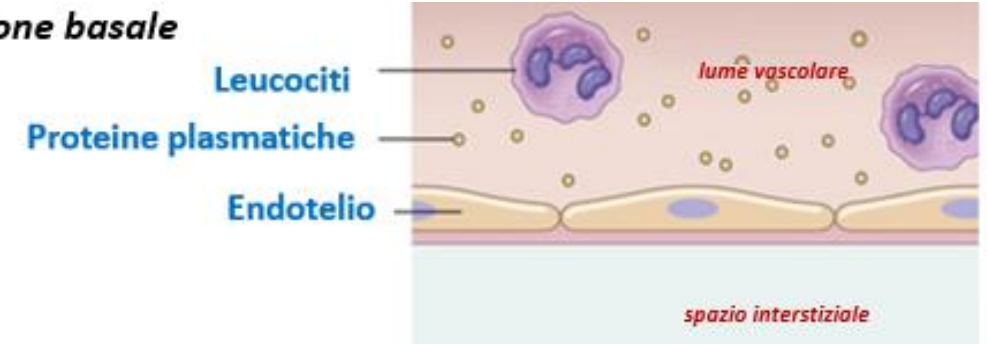


### Danno endoteliale

- Causato da calore, e da alcune tossine microbiche
- Rapido e persistente (ore-giorni)



### Condizione basale



**(1) Retrazione delle cellule endoteliali:** meccanismo più comune, indotto da istamina, bradichina, leucotrieni (e altri mediatori). Per le sue caratteristiche, il fenomeno è denominato «risposta immediata transitoria». In qualche caso (ad es. esposizione a raggi solari) si verifica a qualche ora di distanza ed è più duraturo, come risultato di un processo progressivo di danno endoteliale.

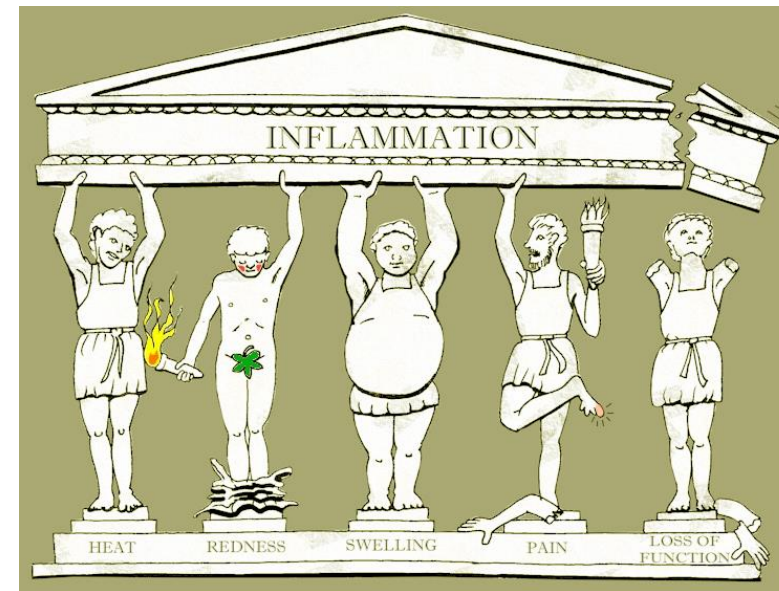
**(2) Danno endoteliale:** eventi lesivi severi che generalmente interessano tutte le sezioni del microcircolo determinano necrosi endoteliale. Per le sue caratteristiche è denominato «risposta immediata persistente». Al danno endoteliale concorre anche l'azione dei neutrofili che aderiscono alla parete vascolare.

Attenzione: in presenza di un danno endoteliale si attiva anche il processo emostatico (vedi), e l'aumentata permeabilità persiste per diverse ore.



INFIAMMAZIONE ACUTA (nell'esempio, associata a danno immuno-mediato).

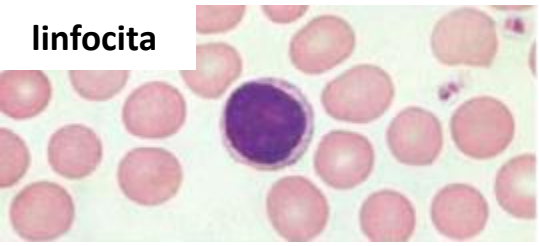
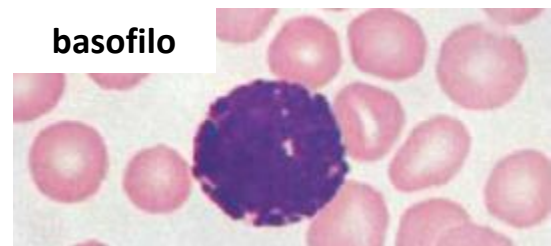
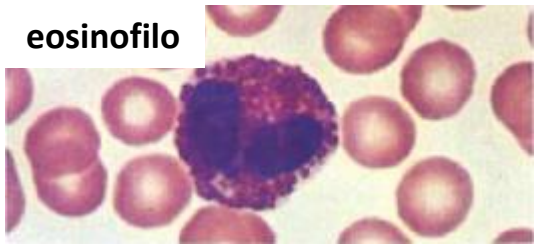
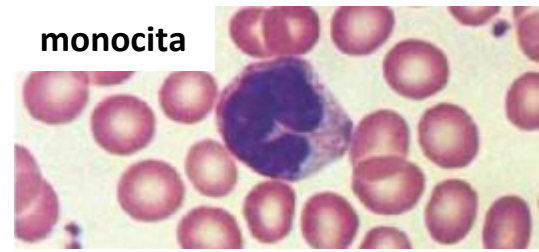
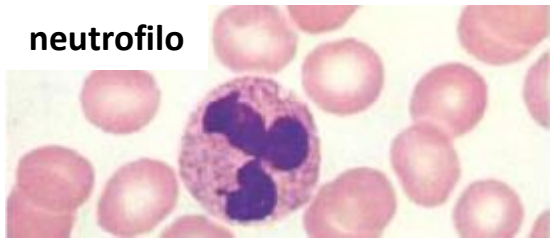
**Reazioni vascolari nell'inflammazione acuta.** La vasodilatazione è responsabile dell'arrossamento (eritema) e del calore della sede di infiammazione acuta; l'accumulo di essudato nello spazio interstiziale determina il gonfiore, mentre  $PGE_2$  e bradichinina sono responsabili del dolore (nell'insieme: segni cardinali dell'inflammazione descritti da oltre 2000 anni).



### **Vasi linfatici e linfonodi nell'inflammazione acuta**

La formazione di essudato comporta un aumento della pressione idrostatica interstiziale e quindi un incremento del passaggio di fluido dall'interstizio verso i capillari linfatici e i linfonodi. Oltre al fluido, anche detriti cellulari, leucociti e microbi possono entrare nel sistema linfatico. Qualora l'azione dell'evento lesivo si estenda interessando anche il sistema linfatico, può determinarsi un'inflammazione secondaria dei vasi linfatici (**linfangite**) e/o dei linfonodi tributari (**linfoadenite**).

**Leucociti: le cellule coinvolte nei processi di marginazione, adesione, e migrazione attraverso la parete vascolare.**



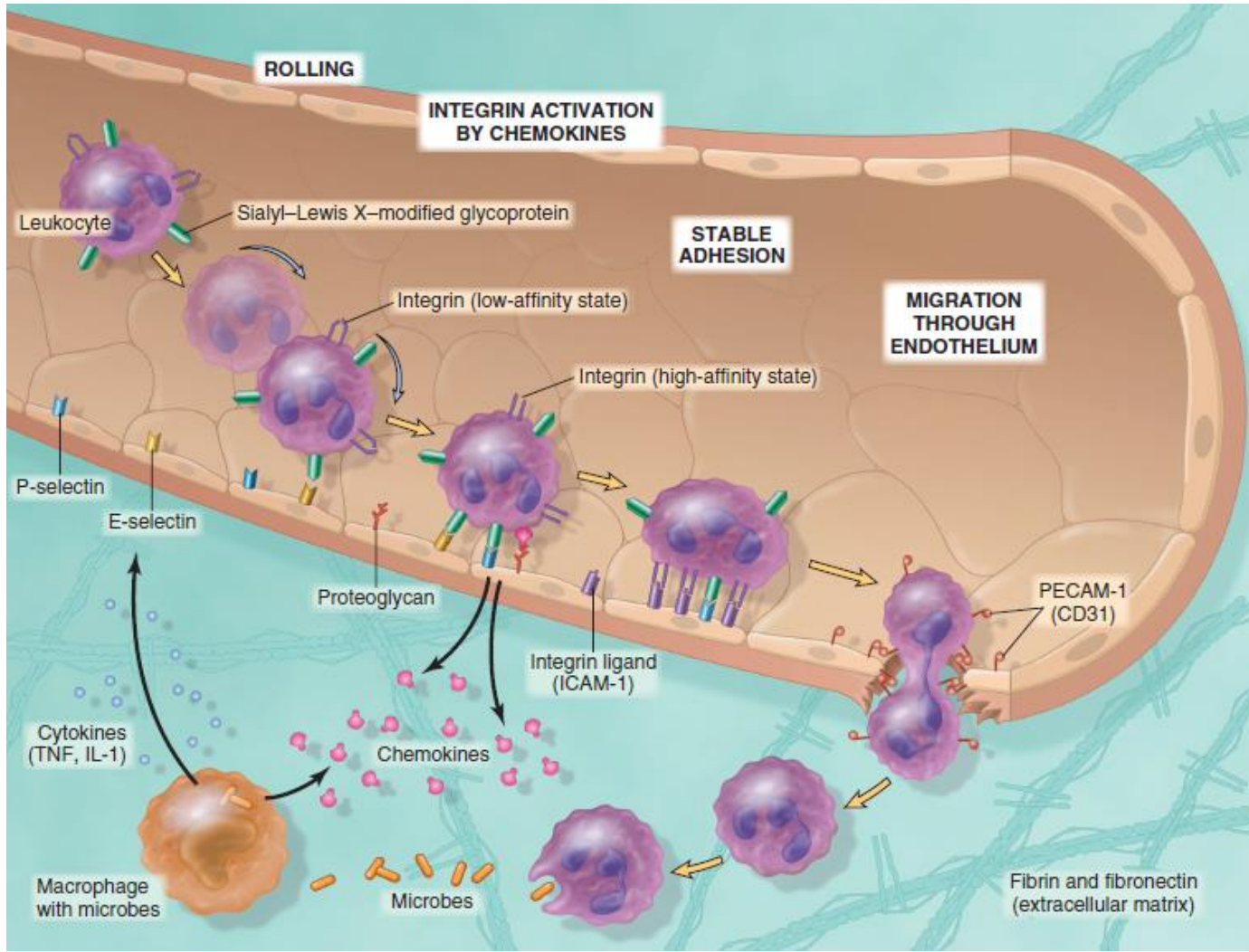
**NB: anche le piastrine (frecce) sono coinvolte nel processo infiammatorio (vedi cap. emostasi).**

- I granulociti polimorfonucleati (PMN) includono neutrofili, eosinofili e basofili.
- All'osservazione microscopica, monociti e linfociti vengono spesso indicati assieme come «cellule mononucleate» o «linfo-monociti».

Leucociti (n. totale e formula leucocitaria)	
	Intervallo di riferimento
Leucociti (numero totale)	4000-10000 / $\mu$ L
	formula leucocitaria
neutrofili	40-70 %
eosinofili	0-7 %
basofili	0-1,5 %
monociti	4-9 %
linfociti	20-50 %
	Cellule T ~70% Cellule B ~20% Cellule NK ~10%

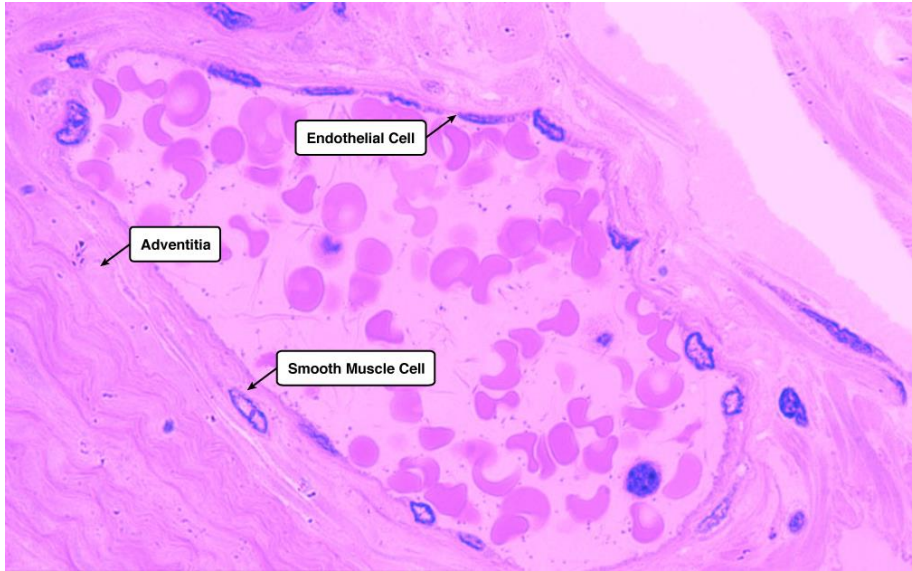
# Reclutamento e attivazione leucocitaria (marginazione, attivazione, adesione stabile e migrazione)

## INTERAZIONI ENDOTELIO-LEUCOCITARIE

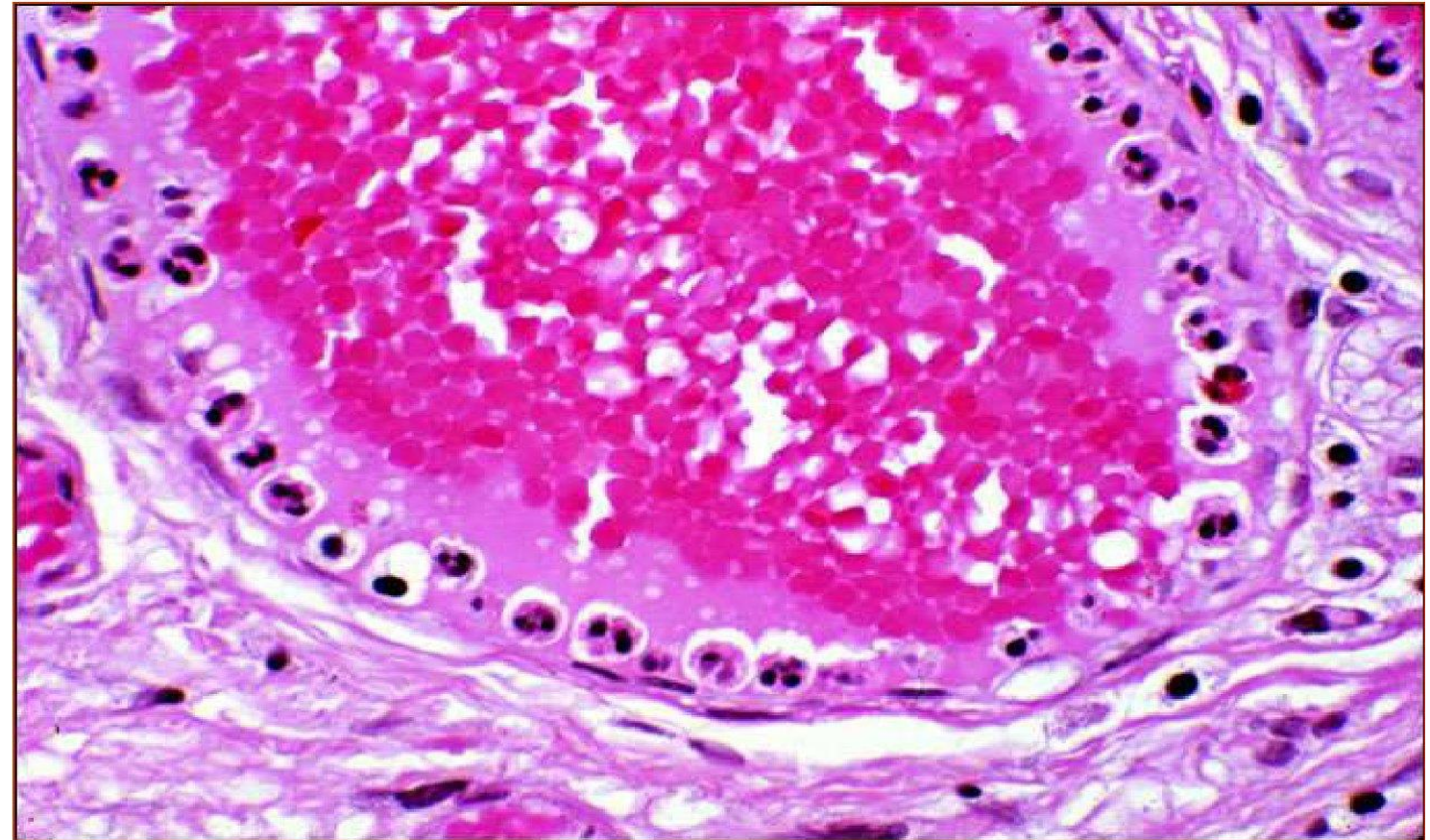


- Il processo dipende dall'**attivazione delle cellule endoteliali** del microcircolo (sezione venulare) nel tessuto in cui le cellule sentinella hanno rilevato l'alterazione microambientale (da cause infettive nell'esempio) e hanno prodotto i segnali molecolari appropriati (citochine e chemochine) per l'attivazione delle cellule endoteliali.
- I leucociti **marginati** (grazie alla stasi), **rotolano** e rallentano a seguito delle interazioni di specifiche glicoproteine leucocitarie caratterizzate dal tetrasaccaride sialil-Lewis X con selectine P ed E espresse sulle cellule endoteliali attivate. Tale interazione, assieme a quella rappresentata da recettori leucocitari (GPCR) ingaggiati da chemochine associate a proteoglicani sulla superficie delle cellule endoteliali, determina l'**attivazione leucocitaria**. L'attivazione leucocitaria, fra gli altri effetti, produce la modificazione dello stato di affinità di integrine leucocitarie che, legando con maggiore affinità recettori ICAM e VCAM sulle cellule endoteliali, realizzano una **adesione stabile** fra leucociti e cellule endoteliali. La successiva **migrazione** attraverso la parete vascolare dei leucociti attivati è mediata da interazioni omotipiche (PECAM-1), ed è diretta verso l'interstizio guidata da segnali chemiotattici.

## VENULA POSTCAPILLARE (condizioni basali)



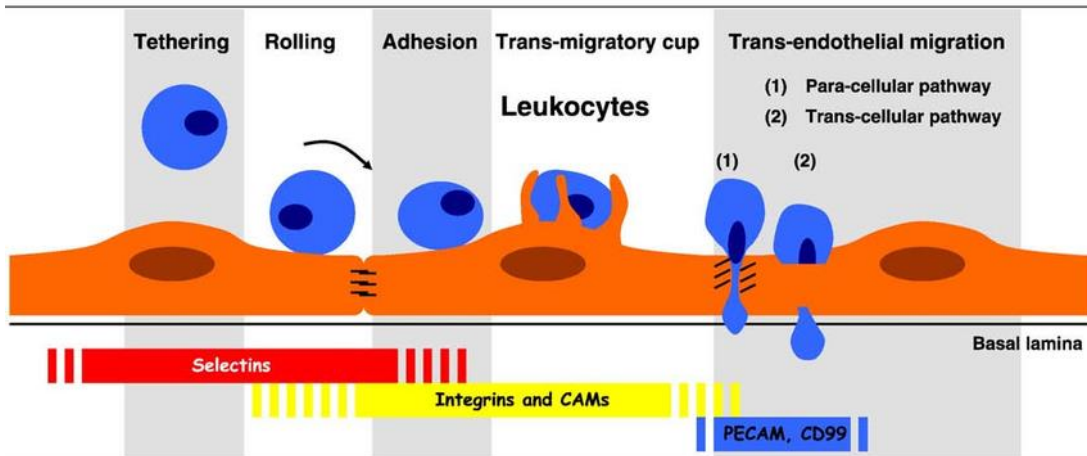
## IPEREMIA, MARGINAZIONE E ADESIONE IN UNA VENULA POSTCAPILLARE



## MIGRAZIONE TRANSENDOTELIALE



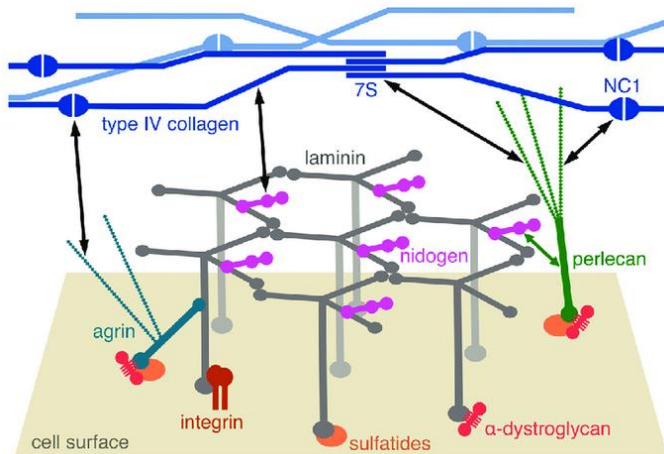
Il movimento dei leucociti è innescato da molecole chemiotattiche. Nel passaggio attraverso la sezione venulare (ca. 15 min), i leucociti devono superare le barriere rappresentate da cellule endoteliali, membrana basale, e periciti.



### superamento dell'endotelio

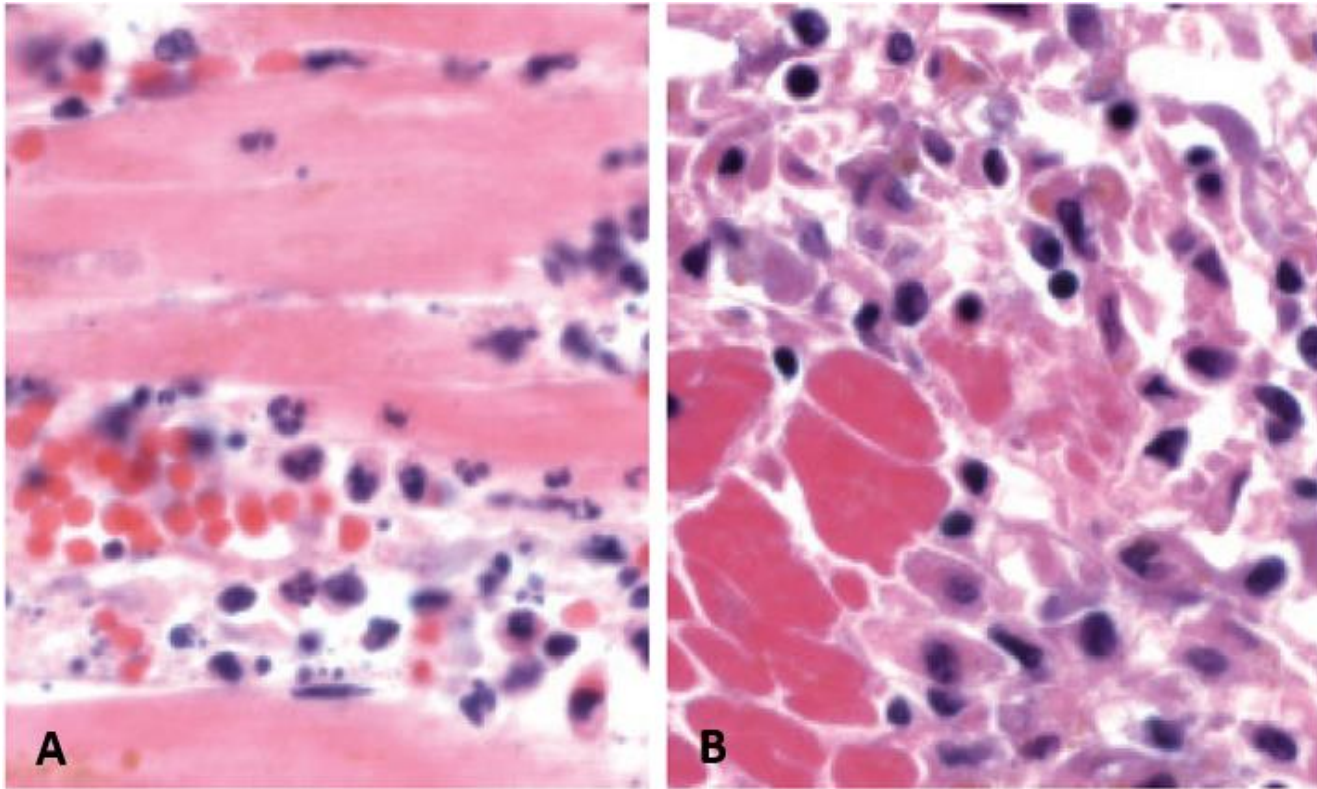
**(1) via paracellulare.** Meccanismo più comune, migrazione fra gli spazi interendoteliali. Molecole endoteliali coinvolte: PECAM, ICAM, ESAM.

**(2) via transcellulare.** Presente nel CNS e in alcuni scenari di infiammazione. I leucociti mandano protrusioni di membrana dentro le EC, e si formano dei veri e propri canali che permettono l'attraversamento delle cellule endoteliali.



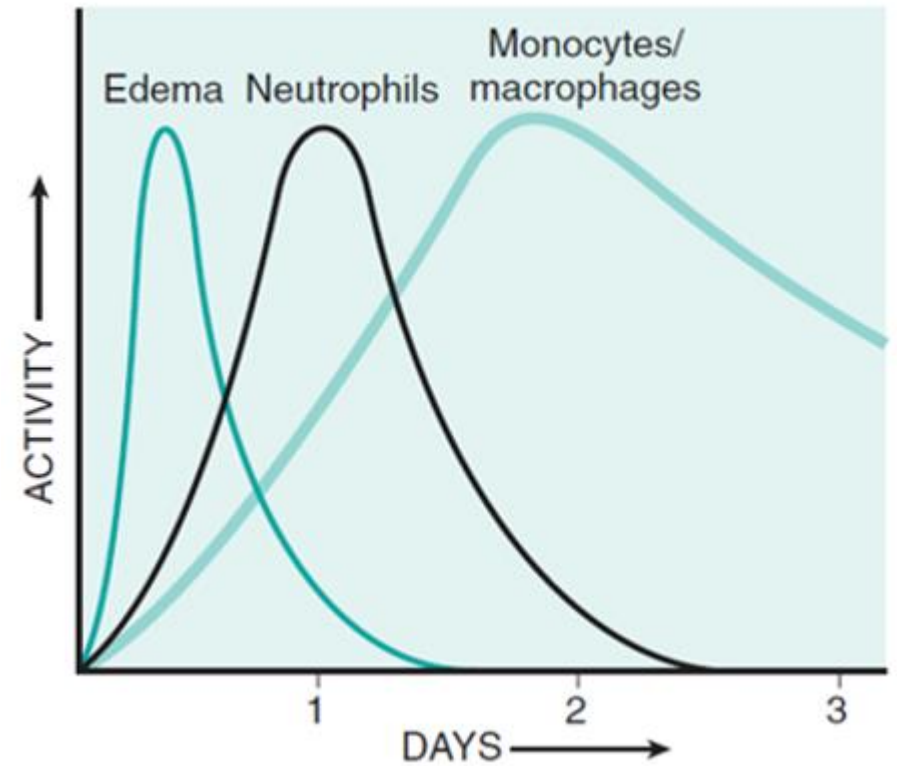
### superamento della membrana basale (e dei periciti).

- La BM è fatta da due network proteici: le **laminine vascolari** (laminina 8 e 10) e il **collagene tipo IV**, connessi da interazioni con molecole di *perlecan* (proteoglicano) e *nidogen*.
- I leucociti passano in regioni a bassa espressione delle proteine della matrice (sono coinvolti in questo i periciti, che assieme alle EC sintetizzano i componenti della BM).



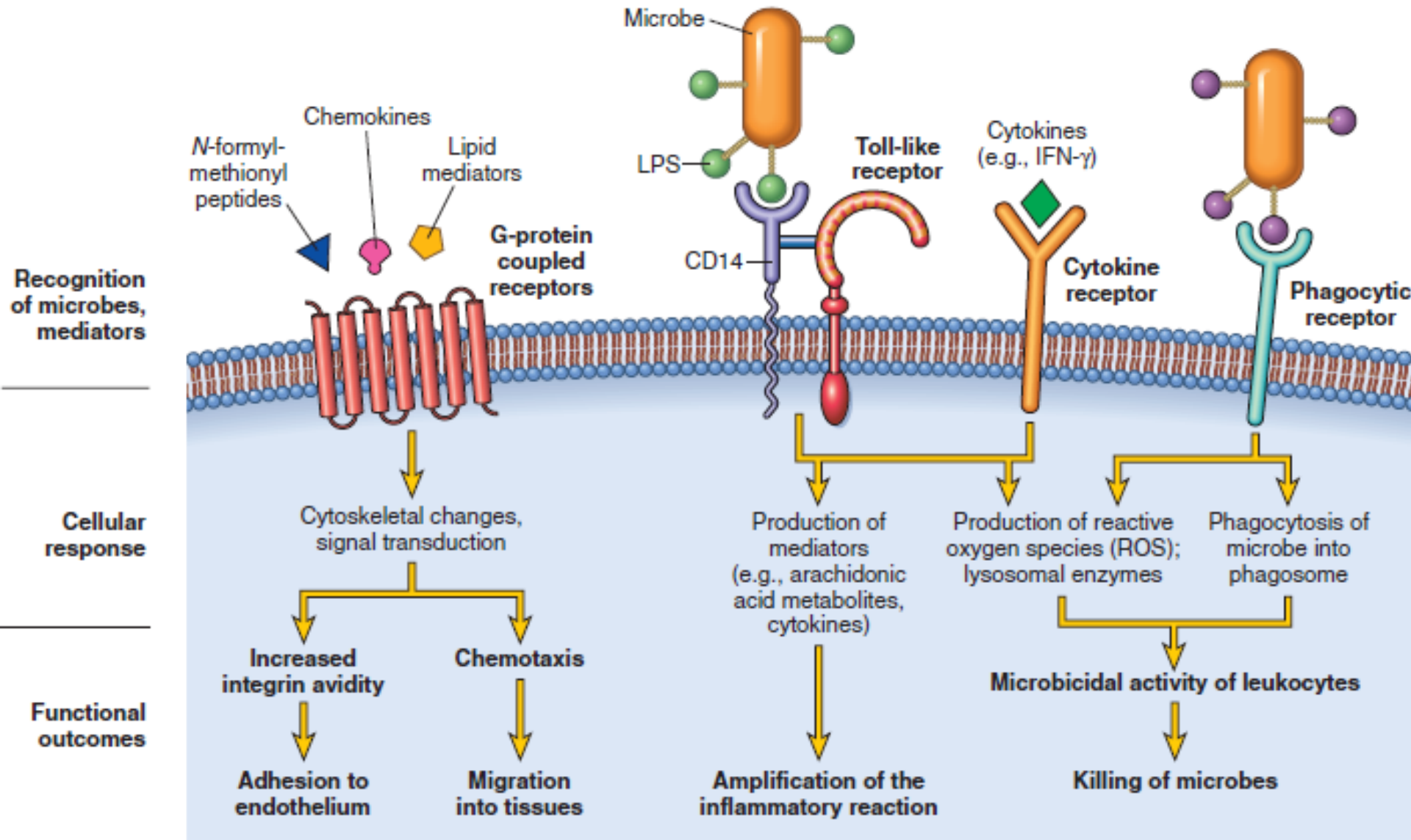
**Evoluzione dell'infiltrato leucocitario nell'infiammazione acuta.**

(A) numerosi neutrofili fra fibrocellule muscolari del miocardio in necrosi coagulativa (si noti l'uniformità delle fibre) e vasi sanguigni iperemici. (B) Numerosi monociti/macrofagi, e fibrocellule muscolari del miocardio in necrosi coagulativa.



Cinetica di formazione dell'essudato (modello). L'aumento di fluido nell'interstizio è rappresentato, per semplicità, come fenomeno precoce singolo: in realtà, sia l'aumento di fluido che il reclutamento dei neutrofili si verificano spesso in più ondate.

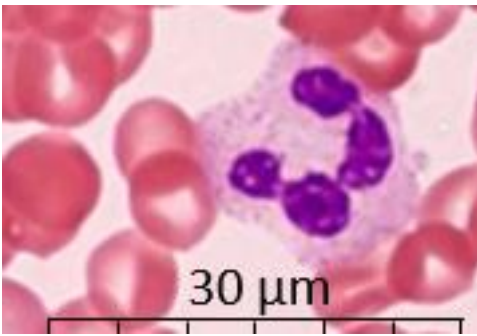
## La risposta leucocitaria: attivazione cellulare, riconoscimento e contrasto degli agenti lesivi/effetti del danno.



### Attivazione leucocitaria.

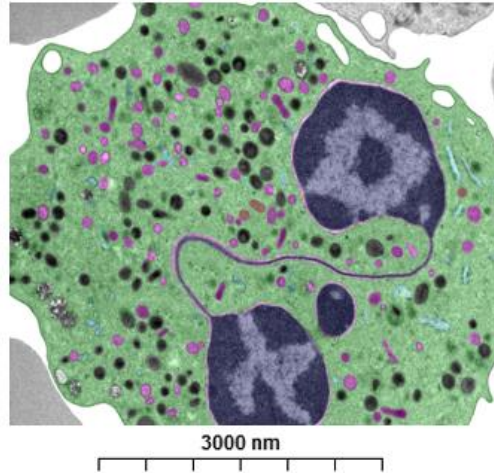
Varie classi di recettori di superficie dei leucociti (ne sono mostrati alcuni) riconoscono stimoli differenti, e avviano le risposte che mediano le principali funzioni leucocitarie (**adesione all'endotelio, migrazione nei tessuti, amplificazione della risposta infiammatoria e uccisione dei microbi**). Si noti che il lipopolisaccaride (LPS, parete cellulare esterna di batteri Gram-) lega CD14-TLR4 dopo aver interagito con LBP (LPS binding protein, proteina di fase acuta) (non mostrato).





\* I neutrofilici circolanti possono essere suddivisi in quelli liberamente circolanti, e in quelli «marginati» (o per meglio dire a lento transito). Questi ultimi sono transitoriamente trattenuti sulle pareti capillari e venulari della milza, del fegato, e dello stesso MO. I neutrofilici circolanti sono a breve vita ( $t_{1/2}$ , 10 h), quindi il pool dei marginati può essere considerato come una quota di neutrofilici che sta per essere sottratta dal circolo, ma è ancora richiamabile all'uso da ormoni / citochine infiammatorie.

**granulociti polimorfonucleati (PMN) neutrofilici:** 40-70% dei leucociti circolanti \*, sono rapidamente reclutati dal circolo per contrastare gli agenti infettivi e/o gli effetti del danno cellulare/tessutale. A tale scopo, usano un impressionante arsenale di agenti effettori, in parte rappresentato dal contenuto dei loro granuli citosolici.



#### Neutrofilo

(ME, da <https://www.histologyguide.com/>)

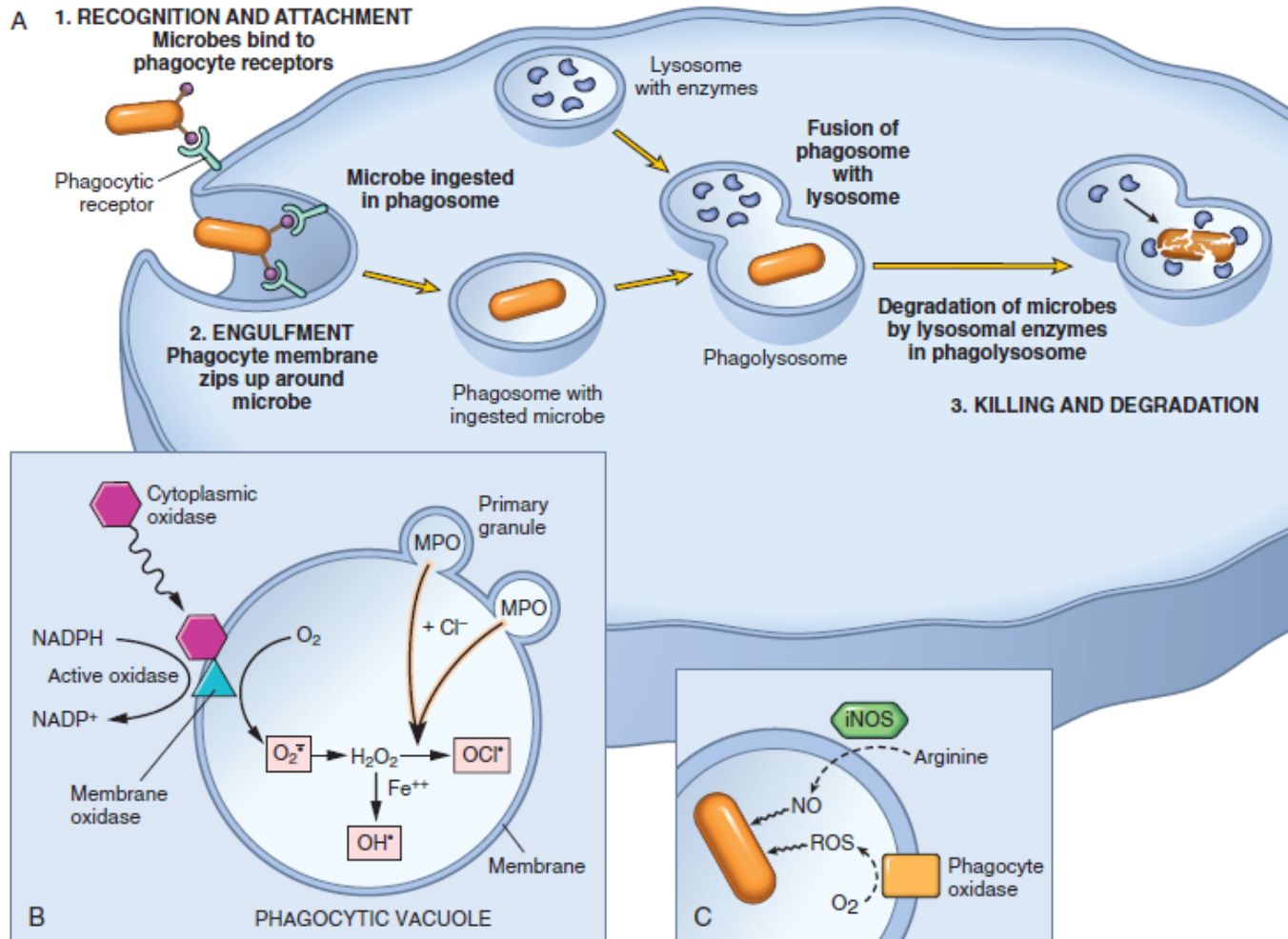
- **granuli specifici** (viola), più piccoli o allungati, contengono proteine antimicrobiche, enzimi di degradazione della ECM, e componenti della ossidasi fagocitica. Il loro contenuto può riversarsi nei fagosomi, o anche essere secreto.
- **granuli primari** (nero), più grandi e rotondi, contengono proteine antimicrobiche, enzimi lisosomiali, MPO. Generalmente si fondono con i fagosomi.

#### Caratteristiche funzionali

- scarsa sintesi proteica e fosforilazione ossidativa
- alto contenuto in glicogeno e prevalente glicolisi (anaerobia)
- programmati ad uscire dai vasi (sezione venulare) in risposta a segnali chemiotattici (provenienti da batteri, tessuti danneggiati, altre cellule infiammatorie)
- Per l'attività battericida, i neutrofilici devono essere "attivati" e andare incontro al "burst" ossidativo.
- Il contenuto dei granuli può essere rilasciato all'esterno (degranolazione), degradando così microbi e detriti cellulari (ma contribuendo anche a determinare danno tessutale), oppure può essere riversato all'interno dei fagosomi.

**NB:** L'analisi proteomica ha identificato >1000 proteine nei granuli specifici e >850 nei granuli primari, indicando un ruolo molto articolato dei neutrofilici nella risposta immunitaria.

## Fagocitosi (e burst ossidativo): riconoscimento/attacco, ingestione e degradazione.



La fagocitosi di una particella (ad esempio, un microbo) implica: **(1)** il riconoscimento della particella da parte di recettori sulla superficie leucocitaria (ad es FcγR, CR1, CR3), seguito **(2)** dall'internalizzazione e fusione del vacuolo fagocitario (fagosoma) con i lisosomi (fagolisosoma), e **(3)** dalla distruzione della particella ingerita.

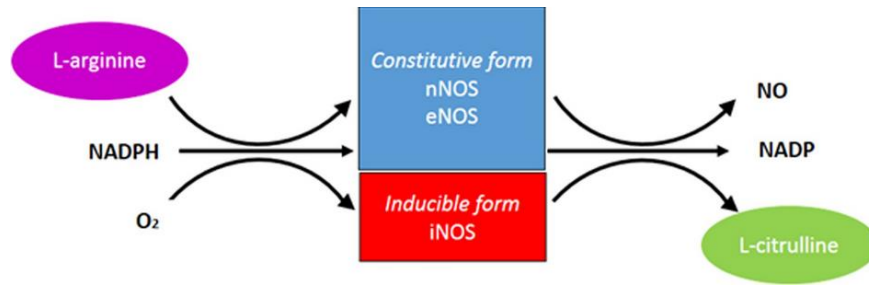
La distruzione della particella ingerita è operata dagli enzimi dei granuli e da specie reattive dell'ossigeno prodotte dall'enzima ossidasi fagocitica (riquadro B), e dell'azoto (riquadro C). Durante la fagocitosi, il contenuto dei granuli può anche essere rilasciato all'esterno.

**iNOS**: NO sintasi inducibile; **NO**: ossido nitrico; **ROS**: specie reattive dell'ossigeno. **MPO**: mieloperossidasi.

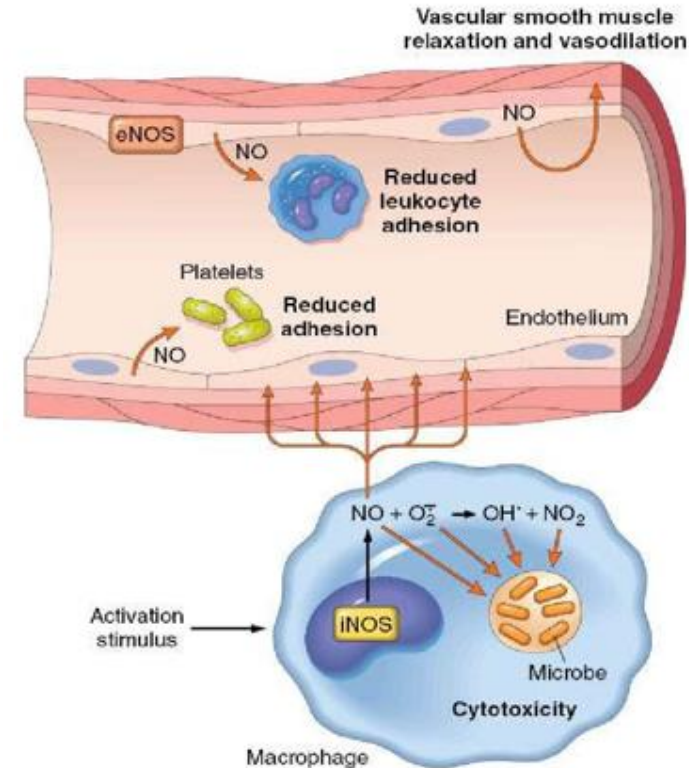
**NB: PMN neutrofili e macrofagi sono caratterizzati da spiccata capacità fagocitaria, da cui la denominazione di «fagociti professionali»**

## Ossido Nitrico, NO: radicale libero gassoso prodotto da molti tipi cellulari, media varie funzioni.

- Nell'infiammazione, contribuisce all'azione degradativa dell'agente lesivo. È prodotto principalmente dai macrofagi (iNOS, NO sintasi inducibile), con azione citotossica simile a quella delle ROS (su agenti infettivi e cellule tumorali).

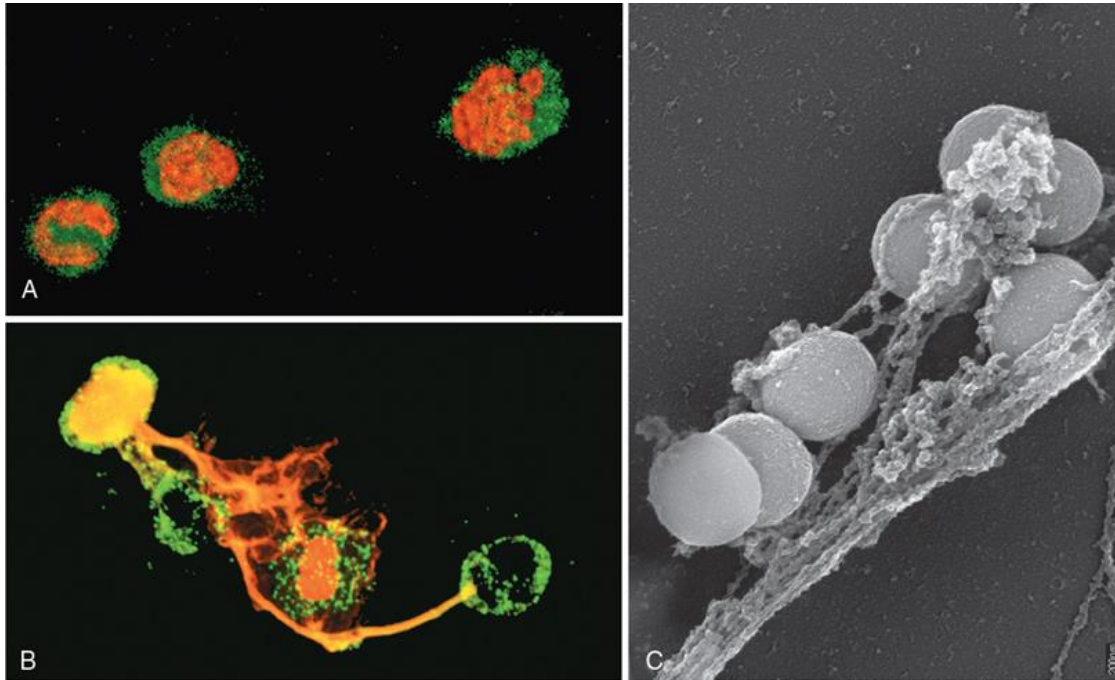


**iNOS:** in condizioni normali, l'enzima è espresso in quantità basale bassissima (o non valutabile). Nell'infiammazione, la trascrizione di iNOS è indotta da citochine (IL-1, TNF, IFN, LPS) in EC e macrofagi.



**NB:** NOS esiste in altre due isoforme, nNOS e eNOS, espresse costitutivamente da cellule neuronali e da cellule endoteliali.

- nelle cellule endoteliali, la vasodilatazione indotta da NO contribuisce al controllo del tono vascolare.
- nel SNC, NO regola il rilascio di neurotrasmettitori.



**NET: neutrophil extracellular traps; filamenti di cromatina decondensata associata a varie proteine (sia istoni, sia proteine dei granuli).**

**A**, PMN normali (nuclei colorati in rosso, granuli citoplasmatici in verde). **B**, materiale nucleare rilasciato da due PMN, con formazione delle «trappole» extracellulari. **C**, immagine al ME di stafilococchi intrappolati nella NET.

**Il rilascio di NET è associato a un processo regolato di morte cellulare: l'involucro nucleare si disassembla, la cromatina si decondensa nel citoplasma e si associa a vari componenti (inclusi quelli dei granuli). La membrana plasmatica viene quindi permeabilizzata, e con la lisi cellulare i NET passano nello spazio extracellulare.**

**I NET possono anche essere prodotti indipendentemente dalla morte cellulare, mediante un'espulsione regolata di cromatina accompagnata da una reazione di degranulazione.**

## Leucociti: amplificazione dell'inflammation e danno tessutale

I leucociti attivati (neutrofili, in particolare), attraverso i loro prodotti degradano agenti patogeni e materiale necrotico ma, allo stesso tempo, producono modificazioni del microambiente (alterazioni nei tessuti dell'ospite). Così i leucociti, da un lato, sostengono e amplificano la risposta infiammatoria ma, dall'altro, contribuiscono a determinare un danno tessutale.

Ne consegue che il controllo della risposta infiammatoria è fondamentale affinché l'inflammation rimanga un processo essenzialmente benefico per l'ospite.



**MEDIATORI DELL'INFIAMMAZIONE:** molecole di varia natura, presenti e/o generate in un focolaio infiammatorio, capaci di modularlo.

**mediatori plasmatici:** presenti nel plasma in forma di precursori che devono essere attivati.

**mediatori cellulari:** prodotti da cellule presenti nella sede di infiammazione (piastrine, neutrofili, monociti-macrofagi, mastociti, cellule endoteliali, cellule muscolari, fibroblasti)

- sequestrati in granuli intracellulari
- di nuova sintesi

## PROPRIETA' GENERALI

- **meccanismo d'azione:** interazione con specifici recettori e attivazione cellulare, o attività enzimatica diretta.
- **effetti ed emivita**
  - possono stimolare il rilascio di altri mediatori, generalmente con effetti di amplificazione della risposta infiammatoria.
  - hanno azioni multiple, su più cellule bersaglio.
  - hanno emivita generalmente breve, essendo rapidamente inibiti da enzimi o da sistemi chimici.

## PRINCIPALI MEDIATORI DELL'INFIAMMAZIONE \*

mediatore	provenienza	effetti
istamina	mastociti, basofili, piastrine	vasodilatazione, aumento della permeabilità, attivazione endoteliale
prostaglandine	mastociti, leucociti	vasodilatazione, dolore, febbre
leucotrieni	mastociti, leucociti	aumento della permeabilità, chemiotassi, attivazione leucocitaria
PAF (fattore attivante le piastrine)	leucociti, mastociti)	vasodilatazione, aumento della permeabilità, chemiotassi, attivazione leucocitaria
citochine (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6)	macrofagi, cellule endoteliali, mastociti	- locali (ad es. attivazione leucocitaria) - sistemici (ad es. febbre)
chemochine	leucociti, macrofagi attivati	chemiotassi, attivazione leucocitaria
sistema complemento	plasma (fegato)	-azione diretta sul bersaglio (MAC) -azione pro-infiammatoria (vasodilatazione, chemiotassi e attivazione leucocitaria)
sistema delle chinine	plasma (fegato)	aumento della permeabilità, vasodilatazione; contrazione muscolatura liscia; dolore.

(\*) Nella suddivisione tradizionale, l'istamina (assieme alla serotonina) appartiene al gruppo dei *mediatori cellulari preformati*, il sistema complemento e quello delle chinine al gruppo dei *mediatori plasmatici*, e i restanti al gruppo dei *mediatori cellulari di nuova sintesi*.

## Istamina e serotonina (ammine vasoattive)

mediatori preformati, immagazzinati nei granuli di mastociti e basofili (istamina) e delle piastrine (serotonina)

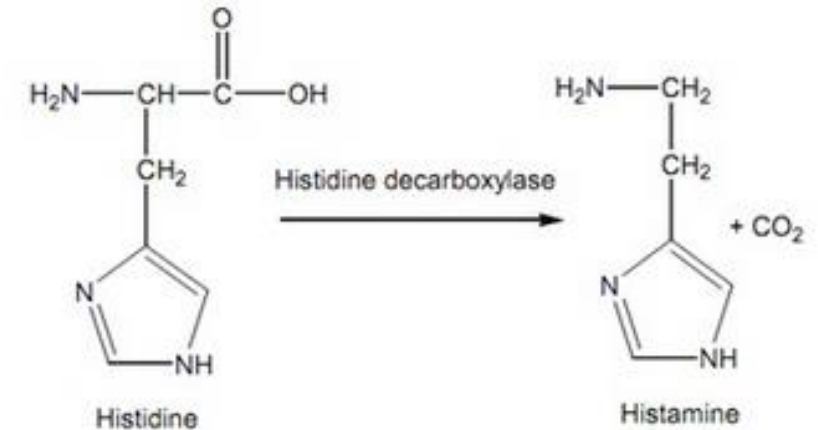
### Istamina

#### Principali stimoli di rilascio:

- Stimoli fisici (ad es. traumi, variazioni di temperatura)
- Citochine (IL1, IL8)
- Interazione di C3a e C5a con recettori associati alla superficie cellulare
- Interazione di antigeni su IgE associate alla superficie cellulare (allergia)

#### Azioni nell'infiammazione

- Vasodilatazione arteriolare (recettori H2 delle cellule muscolari lisce arteriolari)
- Retrazione endoteliale venulare (recettori H1 delle cellule endoteliali)
- Nelle cellule infiammatorie, l'attivazione dei recettori H1 da parte dell'istamina promuove l'attività trascrizionale di NFκB, determinando un effetto pro-infiammatorio.
- Contrazione della muscolatura liscia non vascolare (ad es. bronchi, intestino, utero)





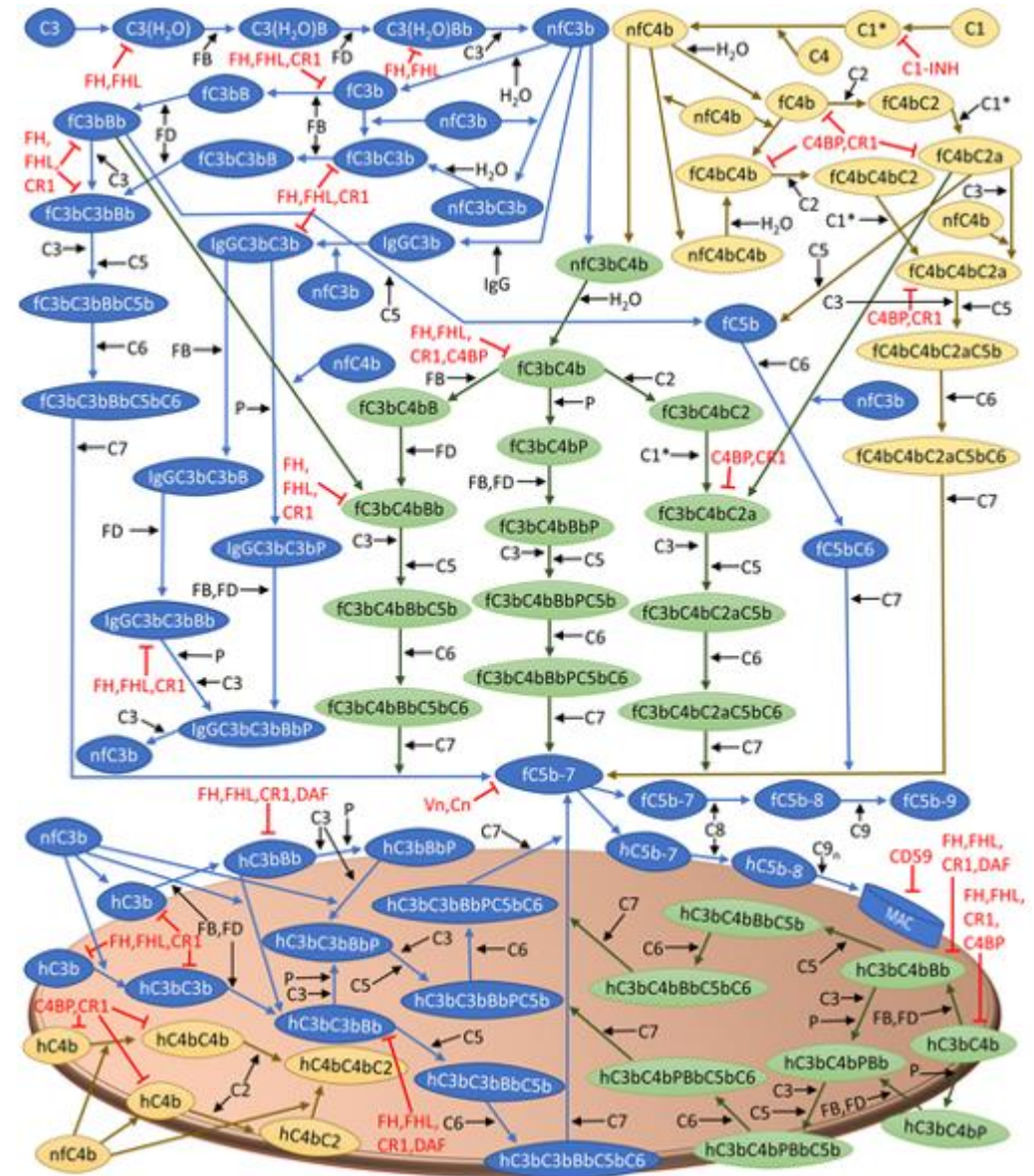
**MEDIATORI PLASMATICI: tre sistemi proteici interconnessi.**



## Sistema complemento

Fondamentale sistema di  $\approx 60$  proteine (sia plasmatiche sia associate alla membrana cellulare), inizialmente identificato come insieme di proteine plasmatiche (C1-9) capaci di aumentare (complementare) l'azione antimicrobica dei fagociti e degli anticorpi.

- Con tre distinte modalità (via classica, via della lectina, e via alternativa), il sistema è rapidamente attivato dall'interazione di suoi specifici componenti con PAMP/DAMP sulla superficie di agenti patogeni o di cellule alterate (o su strutture extracellulari).
- A seguito dell'attivazione, in una sequenza a cascata vengono generati enzimi (C3 convertasi e C5 convertasi) che rispettivamente amplificano il taglio di C3 (componente più abbondante) e quindi di C5.
- I principali effetti biologici associati all'attivazione del complemento sono:
  - Oponizzazione (C3b)
  - Lisi cellulare (MAC)
  - Azione pro-infiammatoria (C3a, C5a)

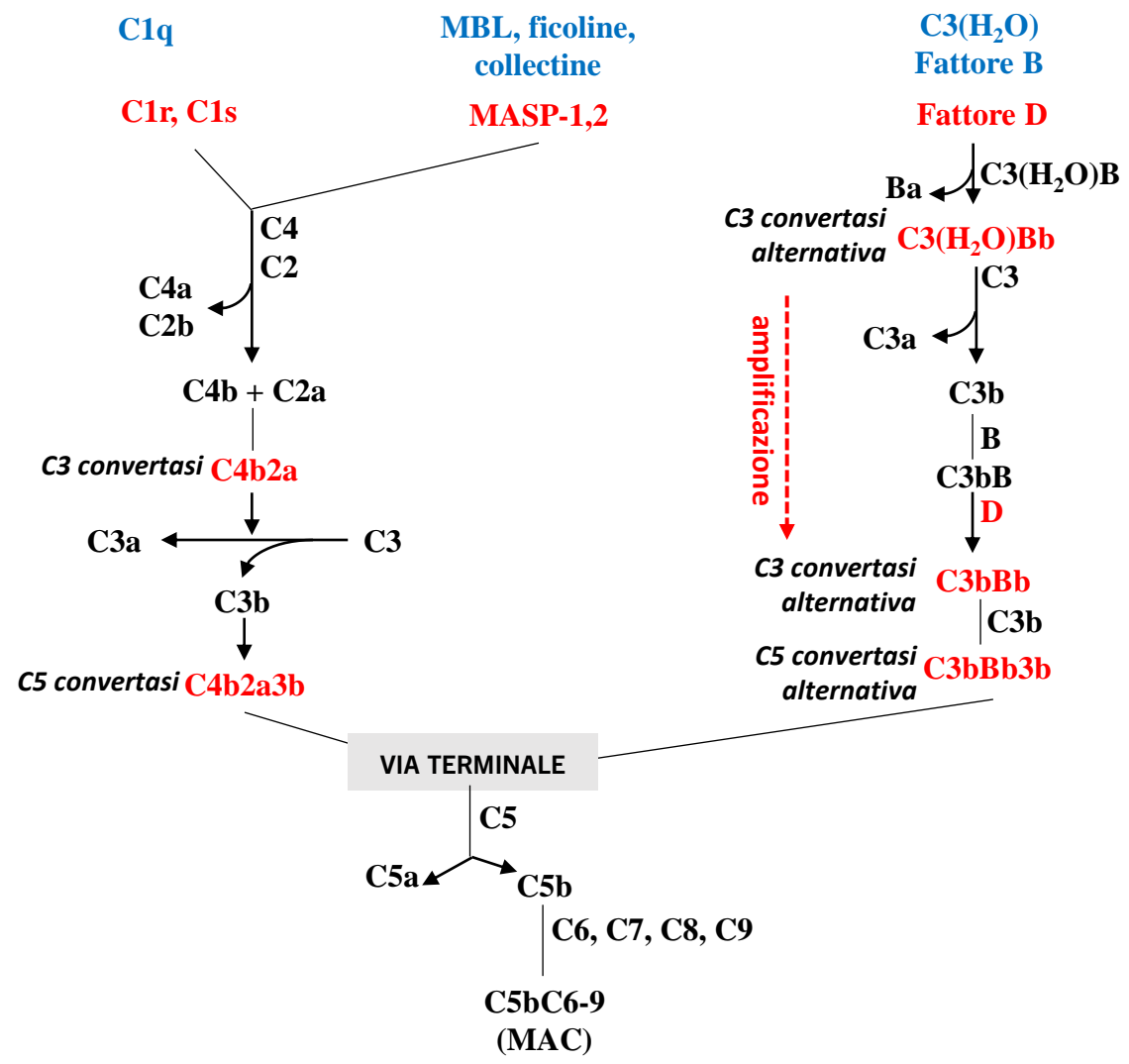


Sistema del complemento: reazioni della via classica (giallo), della via alternativa (blu), e formazione delle convertasi (verde) (modello computazionale). Zewde N, Morikis D (2018): PLoS ONE 13(6): e0198644.

**VIA CLASSICA**  
 Complessi Ag-Ab  
 CRP  
 PTX3  
 β-amiloide...

**VIA DELLA LECTINA (LP)**  
 Glicani ad alto contenuto di mannosio, fucosio sulla superficie di patogeni; PTX3; LPS...

**VIA ALTERNATIVA (AP)**  
 C3(H<sub>2</sub>O)  
 C3-TICK OVER



La CASCATA DEL COMPLEMENTO può essere attivata in tre modalità: **via classica (CP)**, **via della lectina (LP)**, e **via alternativa (AP)**. Ogni via è attivata da strutture di superficie del target (riquadri rossi), che vengono riconosciute da componenti del sistema (in blu), che così avviano specifiche attività proteasiche (in rosso).

Nella **CP**, l'interazione di C1q attiva le proteasi C1r e C1s che tagliano C4 e C2 producendo C4a, C4b, C2a, C2b. Si forma così **C4b2a (C3 convertasi classica)** che taglia C3 in C3a e C3b. C3b si lega alla superficie del target (opsonina) e, inoltre, complessandosi con C3 convertasi, forma **C4b2a3b (C5 convertasi classica)**.

Nella **LP**, l'interazione di vari componenti plasmatici porta all'attivazione delle proteasi MASP-1 e -2 che, come C1r e C1s della CP, tagliano C4 e C2.

Nella **AP**, il processo è avviato dall'idrolisi spontanea di C3 in C3(H<sub>2</sub>O), che lega il fattore B, e si associa a varie superfici patogene. La successiva azione della proteasi D porta al rilascio di Ba e alla formazione di **C3(H<sub>2</sub>O)Bb (C3 convertasi alternativa, forma iniziale)**. Questa avvia un circuito di amplificazione tagliando C3: il C3b prodotto si complessa ancora con B (C3bB) e, con l'azione di D, si produrrà ancora più C3 convertasi C3bBb. Infine, un frammento C3b, complessandosi con C3bBb, formerà **C3bBb3b (C5 convertasi alternativa)**.

**Si noti che, quale che sia la via di attivazione, si genera una grande quantità di C3b (e di C3a). C3b agisce da opsonina e concorre alla formazione della C5 convertasi.**

**Via terminale.** La C5 convertasi taglia C5 in C5a e C5b. C5b, legato al target permette l'assemblaggio di C6, C7, C8 e C9, così formandosi il complesso **C5b6-9 (MAC, membrane attack complex)** che provoca la lisi cellulare.

**NB. (1) Un taglio convertasi-indipendente di C5 può anche verificarsi per azione di proteasi come trombina, plasmina, XIIa, e callicreina.**

**(2) Il meccanismo di amplificazione della AP è operativo anche su attivazioni avvenute via CP o LP.**

Ab, anticorpo; Ag, antigene; CRP, proteina C-reattiva; PTX3, pentraxin-3; MASP, mannosio-binding protein-associated serine protease; MBL, mannosio-binding lectin; MAC (membrane attack complex)

## Principali ruoli dei frammenti del complemento nell'inflammazione (e nell'immunità)

### C3a, C5a

Aumento della permeabilità vascolare e vasodilatazione, principalmente tramite rilascio di istamina dai mastociti (anafilotossine).

### C5a

Attivazione e chemiotassi dei leucociti (avidità delle integrine, attivazione del metabolismo dell'ac. arachidonico in PMN e monociti, rilascio di ulteriori mediatori infiammatori).

### C3b

- avvio dell'assemblaggio MAC
- neutralizzazione di virus
- opsonizzazione di agenti patogeni: C3b, riconosciuto da recettori CR1 espressi da fagociti, ne potenzia la fagocitosi (anche C4b e C5b possono agire da opsonine).
- presentazione antigenica: legandosi a recettori CR1 sulle APC, ne migliora la presentazione dell'antigene alle cellule T.
- clearance di complessi Ag/Ab circolanti: i complessi Ag/Ab solubili attivano il complemento, e C3b si lega ai complessi mantenendoli in fase fluida; i globuli rossi, via CR1, "catturano" i complessi Ag/Ab, così (i) veicolando gli agenti patogeni al fegato e alla milza per la fagocitosi e (ii) impedendo la formazione di immunocomplessi (vedi immunopatologia).
- attivazione dei linfociti B

## Principali proteine che regolano l'attivazione e la funzione del sistema Complemento

Numerose proteine, sia associate alla superficie cellulare sia in soluzione, regolano il complemento (inibendo la produzione di frammenti attivi, o rimuovendo i frammenti dalla superficie delle cellule).

**C1INH (C1 inhibitor)** (proteina plasmatica) Inibitore competitivo di C1r, C1s, MASP-1 e MASP-2. Controlla quindi la via classica e la via della lectina.

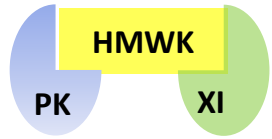
**Inibitori dell'assemblaggio delle convertasi** Proteine presenti sulle membrane cellulari e assenti nei microrganismi, legano C3b o C4b impedendo l'associazione degli altri componenti:

- CR1 (lega C3b, C4b e C1q per promuovere la fagocitosi di complessi immuni, e accelera il decadimento delle convertasi).
- DAF (CD55) (Decay-Accelerating Factor): dissocia le C3 convertasi
- C4BP (C4 binding protein)

**Fattore I** Degrada C3b in presenza di proteine CR1, DAF

**Inibitori della formazione di MAC** Impediscono la formazione di MAC su cellule vicine a quella bersaglio (ad es. CD59 impedisce il legame di C9).

## Sistema di contatto e sistema delle chinine



XII

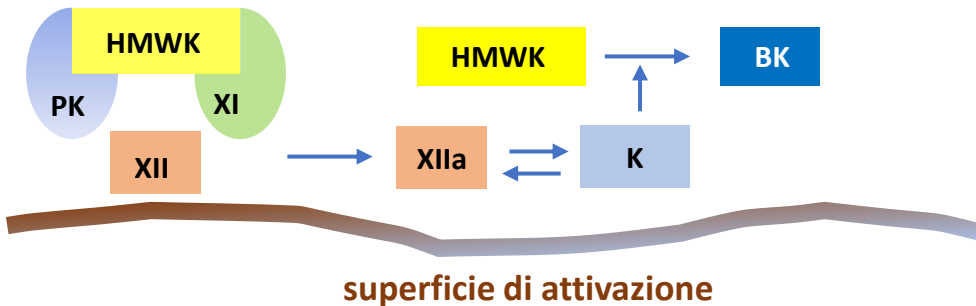
### Sistema di contatto

Insieme formato da fattore XI e precallieina (PK), proteasi seriniche associate alla proteina carrier-cofattore chinogeno ad alto PM (HMWK), e dalla proteasi serinica fattore XII.

### Attivazione, ed effetti:

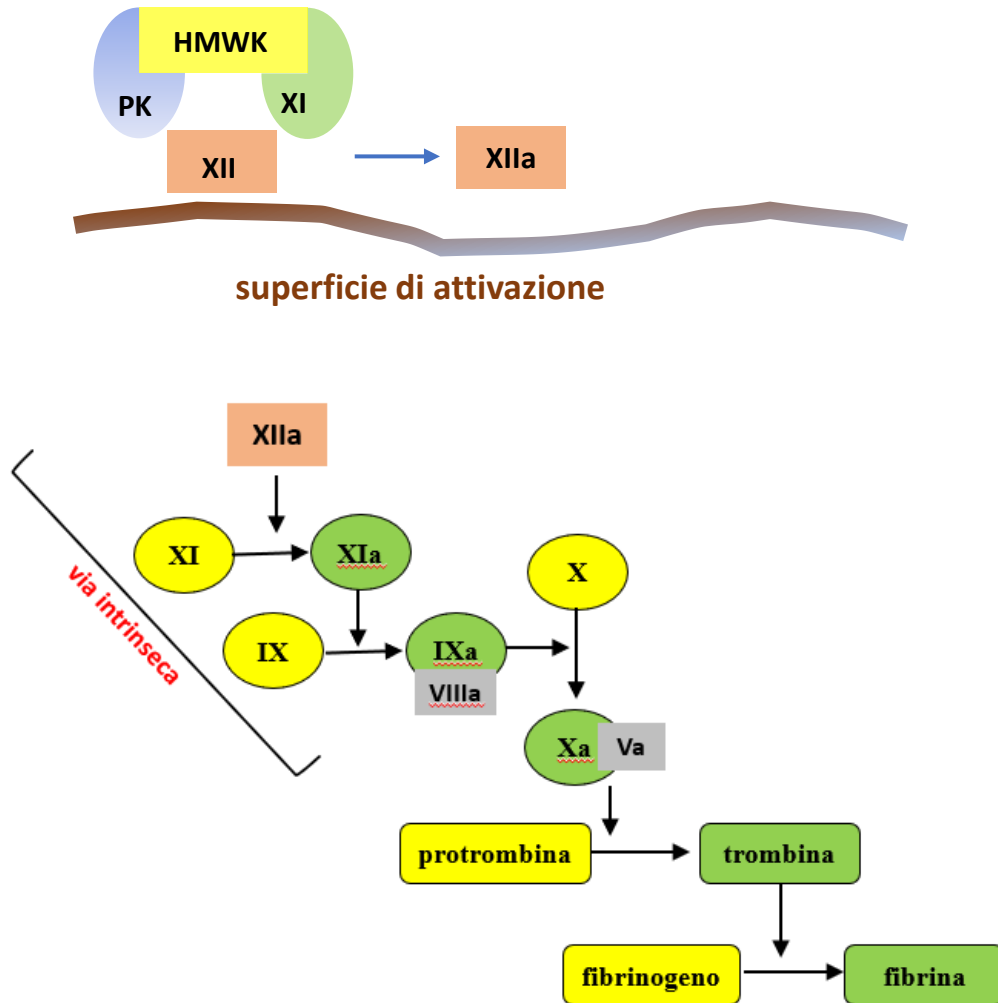
1. Il sistema di contatto è attivato da superfici cariche negativamente, dove il XII e il complesso HMWK-PK-XI si co-localizzano. Tali superfici sono rappresentate da collagene (il collagene sottoendoteliale della parete vascolare), LPS batterico, polifosfati (da batteri e da granuli alfa rilasciati da piastrine attivate), o possono anche essere artificiali (ad es. il vetro delle provette).

2. La modificazione conformazionale derivante dall'associazione del XII alla superficie, ne determina un'iniziale autoattivazione in XIIa. XIIa taglia PK producendo l'enzima attivo callicreina (K) e avviando un circuito di amplificazione fra XII e PK che supera l'attività degli inibitori (C1-INH).



- K taglia il cofattore HMWK, producendo la bradichinina (BK). A sua volta, BK determina: aumento della permeabilità, chemiotassi e attivazione di PMN e macrofagi.
- XIIa e K attivano il sistema complemento (C5).
- *Si ritiene che l'attivazione del sistema di contatto abbia un ruolo patogenetico di rilievo in Artrite Reumatoide, Colite ulcerosa, e Morbo di Crohn.*

# Sistema di contatto e sistema della coagulazione



L'attivazione del XII avvia anche reazioni proteolitiche della cascata coagulativa (cd via «intrinseca).

Alcuni prodotti della cascata coagulativa possono agire da mediatori dell'inflammatione, in particolare:

- la **trombina**, agendo su recettori PAR (protease activated receptors) espressi da **cellule endoteliali, piastrine** e **leucociti** può attivare la loro funzione.
- anche altri fattori della via coagulativa possono influenzare il processo infiammatorio (ad es. Xa aumenta la permeabilità e la chemiotassi).

## Relazione infiammazione – coagulazione (vedi cap. emostasi)

I due processi non sono di fatto dissociabili, poiché:

- un processo infiammatorio determina sempre modificazioni delle cellule endoteliali che influenzano positivamente la formazione del coagulo.
- un danno della parete vascolare induce il processo emostatico (il sistema emostatico è preposto al mantenimento dell'integrità della parete vascolare), e naturalmente induce anche una risposta infiammatoria.

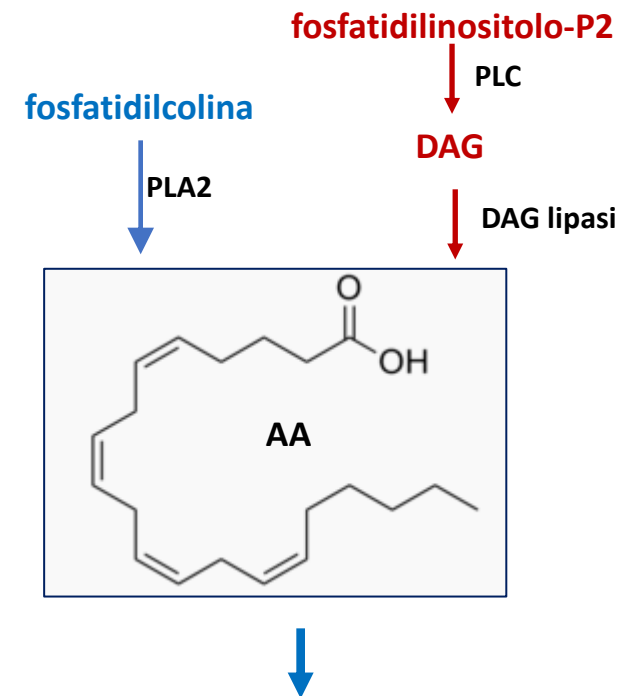
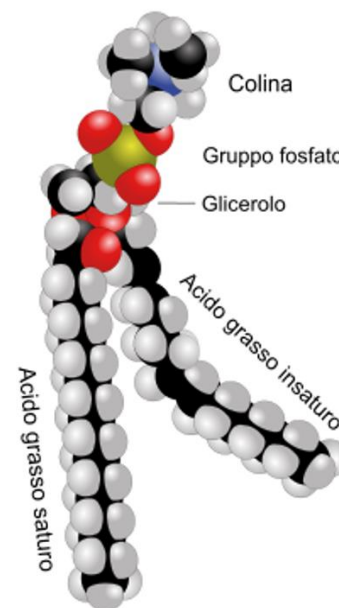
Tuttavia, non sono ancora del tutto chiare le circostanze in cui i prodotti della reazione coagulativa abbiano un ruolo chiave nello stimolare l'inflammatione.

## Metaboliti dell'acido arachidonico (eicosanoidi)

L'acido arachidonico (**AA**) è un acido grasso polinsaturo a 20 atomi di carbonio, prodotto principalmente dall'acido linoleico introdotto con la dieta, e presente nell'organismo soprattutto nella sua forma esterificata come componente di fosfolipidi (fosfatidilcolina) della membrana cellulare.

L'AA è staccato dai fosfolipidi per azione di **PLA2** (fosfolipasi A2), a sua volta attivata a seguito dell'ingaggio di recettori di membrana, e da eventi che comportano un aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare.

In alternativa, **PLC** (fosfolipasi C) determina la produzione di **DAG** (diacilglicerolo) a partire da **PIP2** (fosfatidilinositolo-P2); DAG viene scisso dalla **DAG-lipasi** per produrre **AA**.



- L'acido arachidonico diventa così il substrato di successive reazioni enzimatiche tessuto-specifiche che producono gli eicosanoidi (prostanoidi, leucotrieni e lipossine).

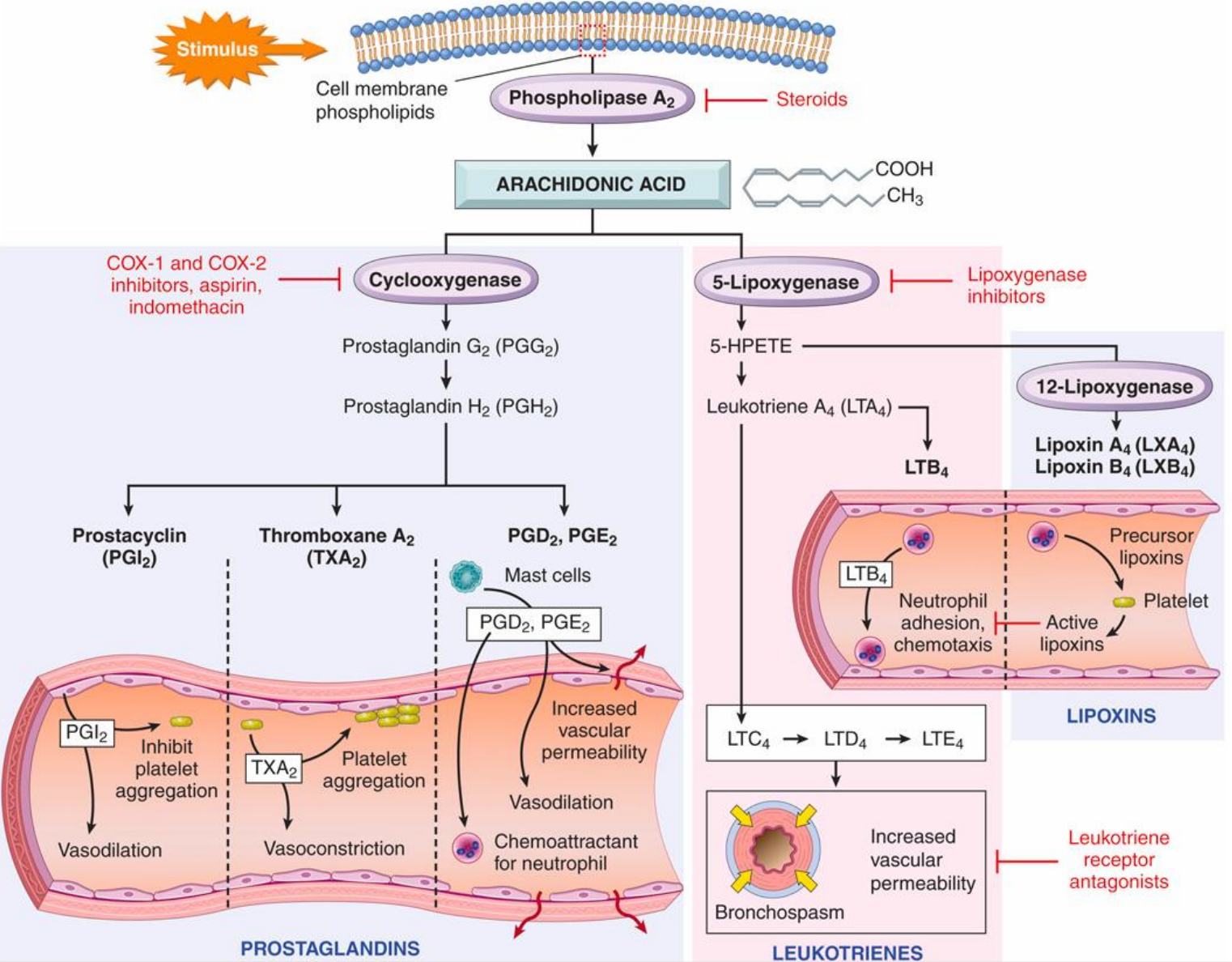
### EICOSANOIDI

- Prostanoidi (prostaglandine e trombossano)
- Leucotrieni
- Lipossine



# Azioni degli eicosanoidi nell'inflammatione

*Prostanoidi e leucotrieni virtualmente mediano tutti i fenomeni dell'inflammatione.*



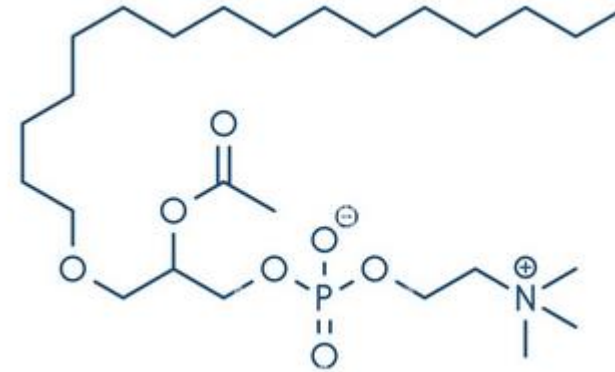
Le PG sono prodotte da mastociti, macrofagi, cellule endoteliali (ed altre), e hanno effetti vascolari e sistemici.

- PGD<sub>2</sub>: mastociti (principalmente)
- PGE<sub>2</sub>: più ampiamente diffusa
- TXA<sub>2</sub>: piastrine (principalmente)
- PGI<sub>2</sub>: cellule endoteliali (principalmente).

I leucotrieni sono prodotti da leucociti e mastociti in un processo multifasico, e hanno effetti sui vasi, sulla muscolatura liscia, e sul reclutamento leucocitario.

- LTB<sub>4</sub> è prodotto da PMN (e macrofagi), e amplifica la risposta infiammatoria.
- LTC<sub>4</sub> (e i suoi derivati) è prodotto principalmente dai mastociti.

Le lipossine sopprimono la risposta infiammatoria inibendo il reclutamento leucocitario. La loro sintesi è particolare: i PMN producono composti intermedi, e questi sono convertiti in lipossine da piastrine che interagiscono con i PMN (biosintesi transcellulare).



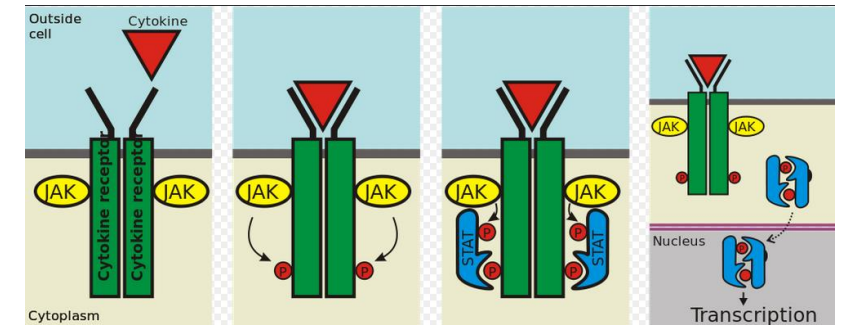
## PAF (platelet activating factor)

Mediatore di derivazione fosfolipidica, inizialmente identificato per la sua capacità di determinare aggregazione piastrinica.

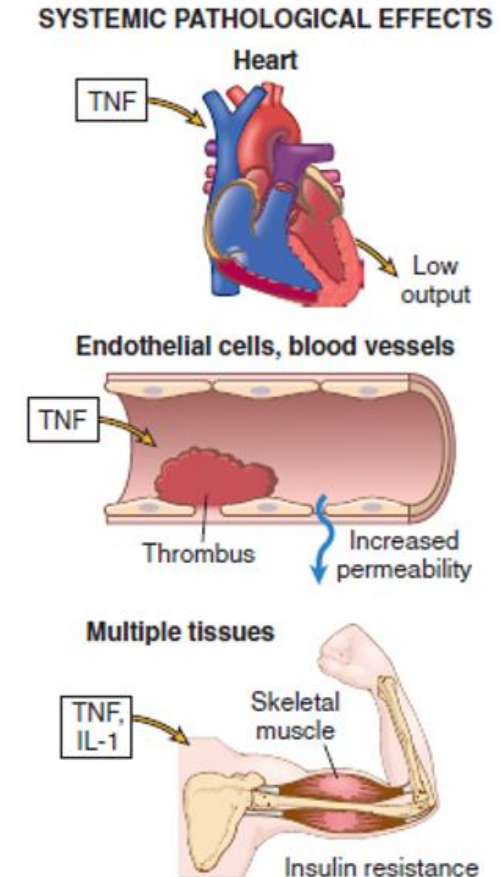
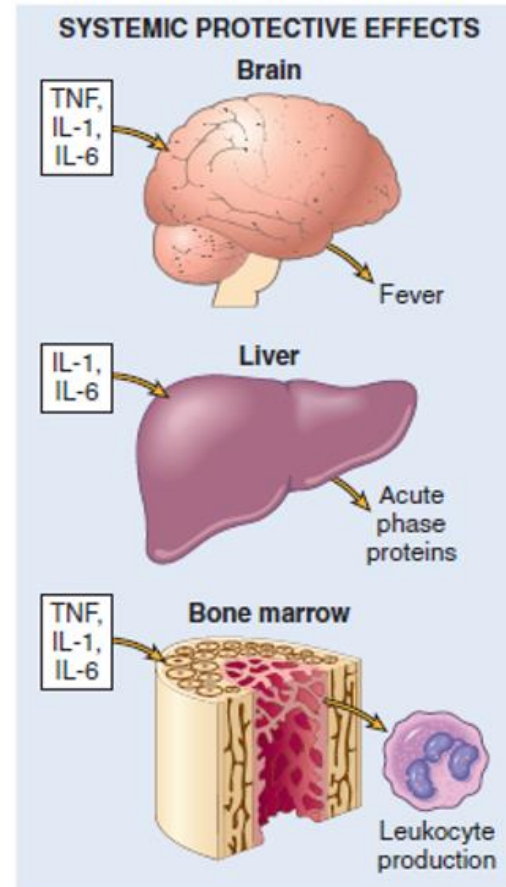
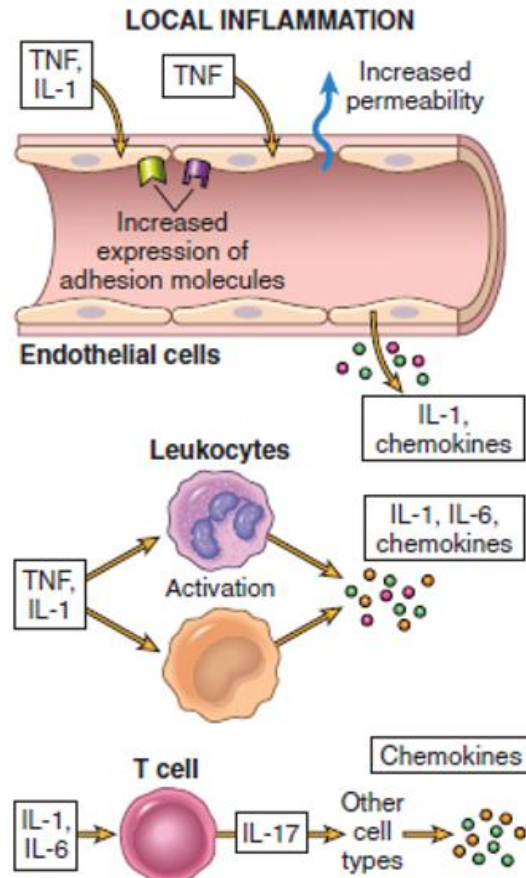
- Prodotto da molti tipi cellulari (piastrine, basofili, mastociti, PMN, macrofagi, e cellule endoteliali)
- PAF ha effetti sulla permeabilità vascolare, sull'adesione endotelio-leucocitaria, chemiotassi, degranulazione, produzione di ROS, e metabolismo AA.
- **Nel complesso, PAF ha un forte potere infiammatorio.**
- *Nonostante abbia azioni documentate (ad es. nell'ipersensibilità immediata), le sperimentazioni cliniche con antagonisti PAF in varie patologie infiammatorie hanno avuto esiti incerti.*

## Citochine

- Peptidi a basso PM o glicoproteine, prodotti principalmente dai leucociti, e impiegati per la comunicazione intercellulare.
- >100 molecole identificate, implicate nella regolazione della risposta immunitaria e dell'emopoiesi.
- Agiscono legandosi a recettori di superficie accoppiati a chinasi (molte citochine attivano la via JAK/STAT).



**TNF ( $\alpha$  e  $\beta$ ), IL-1, e IL-6 sono le principali citochine coinvolte nell'infiammazione (acuta), e producono effetti locali ed effetti sistemici (protettivi e patologici).**

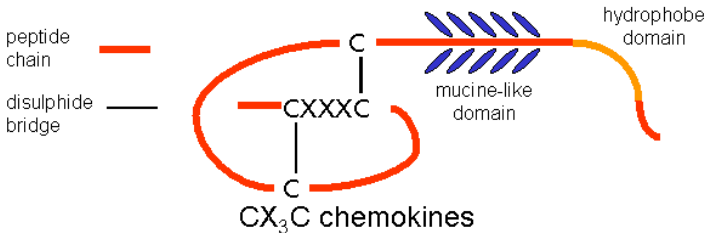
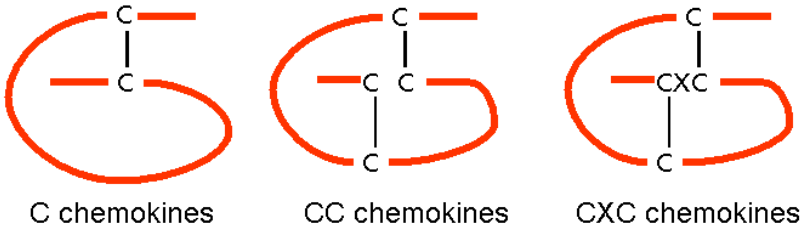


# Chemochine

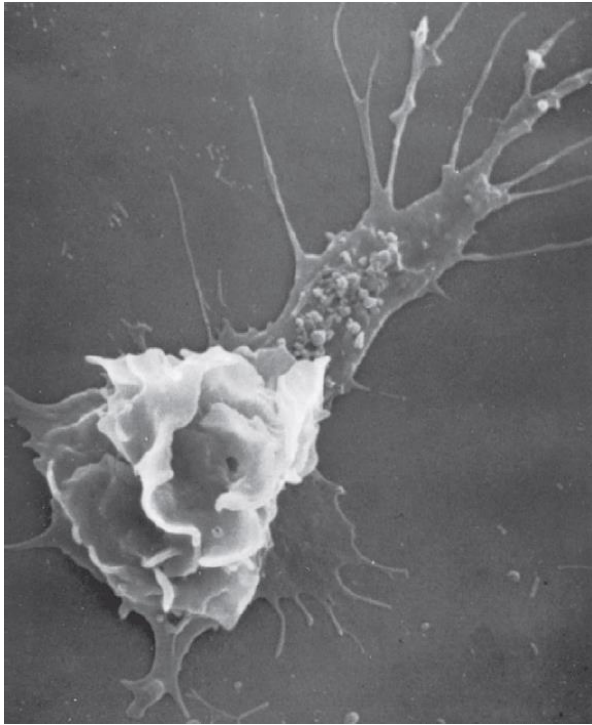
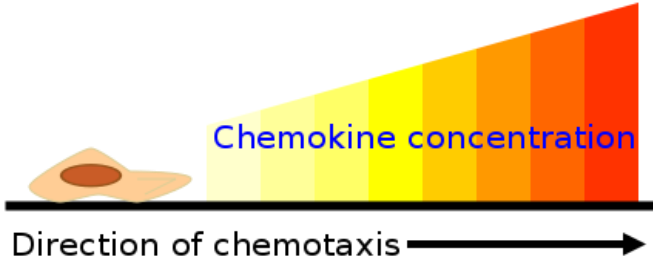
Piccole citochine, capaci di indurre chemiotassi delle cellule con appropriati recettori (GPCR).  
Implicate in tutti i processi in cui è presente migrazione cellulare, nell'infiammazione regolano reclutamento e migrazione dei leucociti.

Ne sono note alcune decine, suddivise in 4 classi strutturali (C, CC, CXC, CXXXC)

Structure of chemokine classes

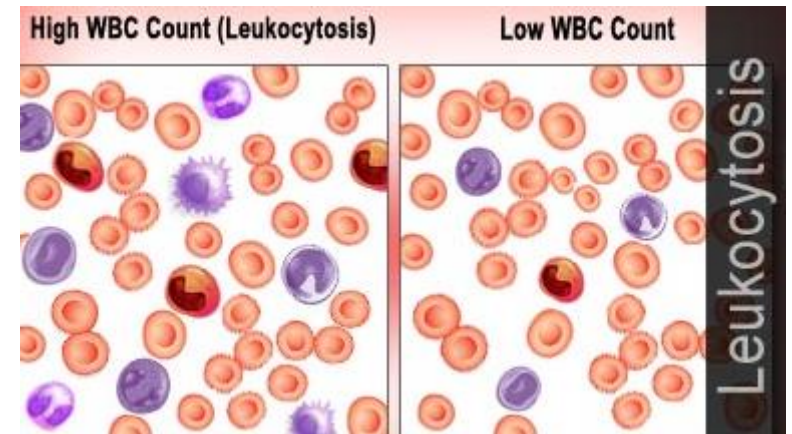


© Kohidai, L.



## Effetti sistemici dell'inflammatione: Febbre e leucocitosi

- **Febbre.** Innalzamento della temperatura corporea (da 1 a 4 °C), comune manifestazione di fase acuta indotta da sostanze dette pirogeni.
  - Prodotti microbici (ad es. LPS) stimolano i leucociti e le cellule endoteliali a rilasciare IL1 e TNF; questi ultimi agiscono su cellule vascolari e perivascolari a livello ipotalamico inducendo COX-2 e aumentando la produzione e il rilascio di PG. La PGE<sub>2</sub>, in particolare, stimola la produzione di neurotrasmettitori che agiscono sul centro di termoregolazione che induce l'innalzamento della temperatura corporea.
- **Leucocitosi.** Comune caratteristica dell'inflammatione, in particolar modo batterica. L'aumento dei leucociti inizialmente deriva dalla mobilitazione del pool marginato e dal rilascio accelerato di cellule dal midollo, e quindi dalla stimolazione della proliferazione.
  - Neutrofilia: aumento prevalente dei PMN (infezioni batteriche)
  - Linfocitosi: aumento prevalente dei linfociti (infezioni virali)
  - Eosinofilia: aumento prevalente degli eosinofili (allergie e infestazioni parassitarie)



<sup>(1)</sup> Nelle infezioni batteriche gravi (sepsi) i prodotti batterici stimolano la produzione di grandi quantità di citochine infiammatorie (TNF e IL1) che causano lo **shock settico**: grave ipotensione, iperglicemia da insulino-resistenza, e coagulazione intravascolare disseminata.

**Le citochine infiammatorie sono le principali responsabili degli effetti sistemici dell'infiammazione: fra questi, le proteine della fase acuta rappresentano importanti indici che consentono di valutare l'andamento dell'infiammazione.**



<b>Proteine di fase acuta (positive)</b>	<b>funzione</b>
<b>CRP (proteina C reattiva)</b>	<b>opsonina</b>
<b>SAP (amiloide sierica P)</b>	<b>opsonina</b>
<b>SAA (amiloide sierica A)</b>	<b>reclutamento cellulare; degradazione della ECM</b>
<b>Sistema complemento</b>	<b>Lisi, opsonizzazione, attivazione leucocitaria</b>
<b>MBL (lectina legante il mannosio)</b>	<b>Attivazione del complemento (via della lectina)</b>
<b>Fibrinogeno, protrombina, VIII, vWF</b>	<b>La formazione di coaguli facilita l'intrappolamento di microbi</b>
<b>plasminogeno</b>	<b>Precursore della plasmina (fibrinolisi)</b>
<b>ferritina</b>	<b>Inibizione della captazione di Fe da parte dei microbi</b>
<b>Epcidina</b>	<b>Inibizione del rilascio di Fe da enterociti e MØ</b>
<b>aptaglobina</b>	<b>Lega l'emoglobina inibendo la captazione di Fe da parte dei microbi</b>
<b>Alfa1-antitripsina</b>	<b>Inibizione di proteasi</b>

**Diversamente dalle proteine sopra indicate, la concentrazione di alcune proteine plasmatiche (ad es. albumina, antitrombina, transferrina) si riduce (probabilmente per favorire la sintesi delle proteine positive).**

## Principali fenomeni dell'inflammation e mediatori più rilevanti (in vivo)

**vasodilatazione** istamina, PG (NO, incerto)

**↑permeabilità vascolare** istamina, C3a, C5a, chinine, leucotrieni (C, D, E) (PAF, incerto)

**chemiotassi, attivazione leucocitaria** TNF, IL1, chemochine, C3a, C5a, LTB4

**interazioni endotelio-leucocitarie,  
migrazione leucocitaria, e reazioni  
sistemiche** IL-1, IL-6, TNF

**citotossicità/danno tessutale** ROS, NO, proteasi lisosomiali

**febbre** IL1, TNF, PGE<sub>2</sub>

**dolore** PG (PGE<sub>2</sub>), bradichinina



- É ragionevole supporre che, in vivo, un numero relativamente contenuto di mediatori abbia maggior rilievo, in accordo anche all'efficacia di farmaci che antagonizzano i mediatori sopra indicati.
- NB: Si ritiene anche che l'efficacia terapeutica degli antinfiammatori non comprometta nell'insieme l'ottenimento degli effetti benefici del processo infiammatorio, data la ridondanza dei mediatori prodotti e delle loro azioni biologiche.

## Aspetti morfologici dell'infiammazione acuta/essudato

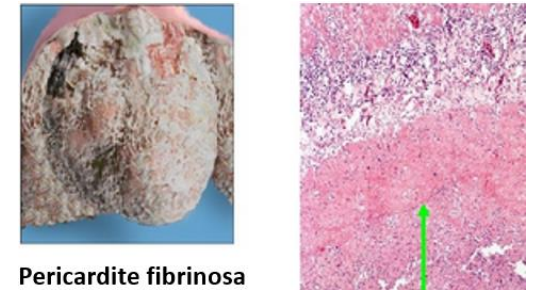
### Infiammazione sierosa (essudato sieroso)

- L'essudato, scarso in cellule, si raccoglie nello spazio interstiziale sottostante all'epitelio superficiale danneggiato, oppure nello spazio esistente fra i foglietti del peritoneo, della pleura o del pericardio.
- L'essudato sieroso che si raccoglie fra le membrane sierose può derivare dal plasma (aumento della permeabilità) e anche dalle stesse cellule mesoteliali, ed è spesso denominato «effusione».
- Generalmente sono assenti agenti infettivi e ci sono pochi leucociti.



### Infiammazione fibrinosa (essudato fibrinoso)

- Conseguenza a eventi lesivi generalmente più severi di quelli implicati nell'infiammazione sierosa, ha sede soprattutto nei tessuti di rivestimento di cavità corporee (meningi, pericardio, pleura).
- Caratterizzata da un marcato incremento della permeabilità vascolare, con fuoriuscita di grandi molecole, fra cui il fibrinogeno, che viene trasformato in fibrina.
- Nel caso di eccessiva presenza di fibrina, questa viene degradata e rimossa con difficoltà, determinando una sostituzione con tessuto fibroso e alterazioni funzionali.



### Infiammazione purulenta (essudato purulento)

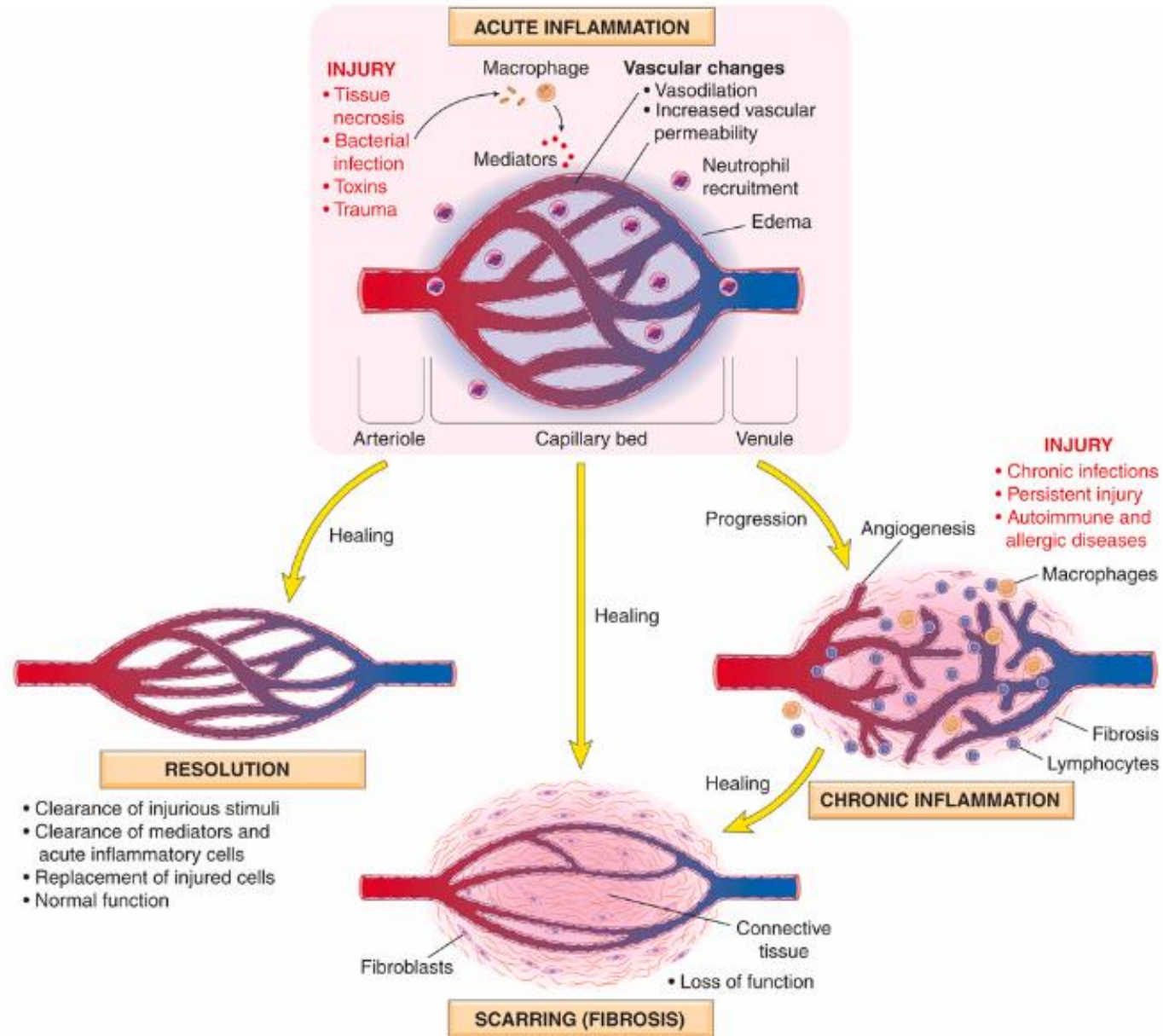
- Caratterizzato dalla raccolta di pus (essudato ricco di PMN e di cellule necrotiche), spesso causato da infezioni di batteri piogeni (ad es. stafilococco).
  - **ascesso**: raccolta di pus in una cavità neoformata, con una zona centrale necrotica circondata da neutrofili e, più perifericamente, da fibroblasti in proliferazione. Col tempo, la cavità può essere interamente circondata e —a causa della distruzione tessutale— sostituita da tessuto cicatriziale.
  - **empiema**: raccolta di pus in una cavità anatomica preesistente.

Erisipela  
(streptococco emolitico)





# Esiti dell'inflammatione acuta: risoluzione completa, guarigione per cicatrizzazione (fibrosi), e inflammatione cronica.



## Possibili esiti dell'inflammatione acuta

risoluzione (completa)

cicatrizzazione (fibrosi)

inflammatione cronica



Nello schema a sn sono indicate le principali caratteristiche dei diversi esiti dell'inflammatione acuta.



- il danno tissutale è di moderata entità e l'evento lesivo è limitato nel tempo
- le cellule parenchimali possono rigenerarsi



### **Risoluzione completa (*restitutio ad integrum*)**

- i mediatori vengono neutralizzati (o degradano spontaneamente)
- la permeabilità vascolare torna alla normalità
- l'infiltrazione leucocitaria cessa e i PMN muoiono
- il materiale infiammatorio (edema e detriti) viene rimosso (macrofagi e rete linfatica).

**NB: La risoluzione NON è un processo passivo**, nel senso di un processo che si instaura automaticamente a partire dal momento in cui cessa di esistere lo stimolo lesivo e quindi le condizioni pro-infiammatorie. È importante l'azione di mediatori che agendo su specifici recettori:

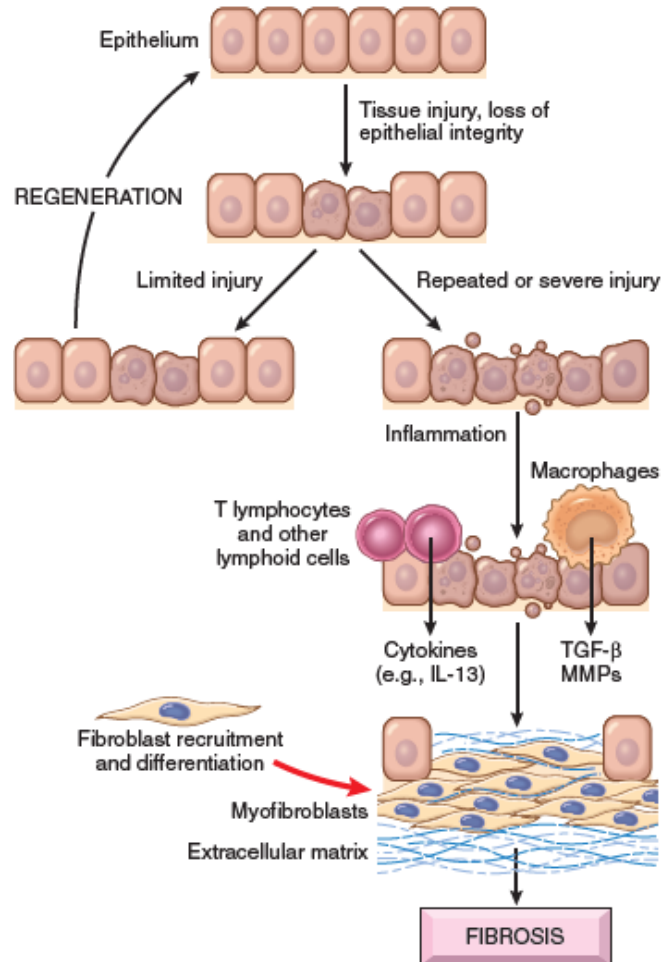
- arrestano il reclutamento dei PMN (ad es. lipossine)
- agiscono sulla regolazione morte/sopravvivenza dei leucociti favorendo l'apoptosi
- attivano i macrofagi ad effettuare una clearance non pro-infiammatoria delle cellule morte e a cambiare il proprio fenotipo da pro-infiammatorio (M1) a pro-risoluzione (M2) (ad es. IL-10, TGF $\beta$ ).

- il danno tessutale è molto esteso
- le cellule parenchimali non possono rigenerarsi (per le loro caratteristiche intrinseche, o per l'estensione del danno)
- infiammazione fibrinosa o purulenta



### Guarigione per cicatrizzazione (fibrosi)

- L'agente lesivo è eliminato, e nell'area dell'essudato si forma tessuto connettivale fibroso che sostituisce il tessuto parenchimale danneggiato → deficit funzionale di entità variabile (in relazione al danno).

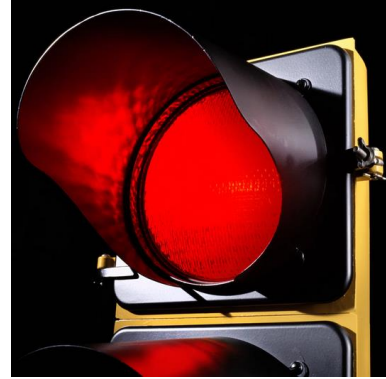


### Guarigione per cicatrizzazione (fibrosi)

**Premessa:** la severità del danno tessutale in associazione alla risposta infiammatoria compromette in modo irreversibile l'architettura del tessuto, e ostacola la risoluzione completa.

**Conseguenze:** Le citochine prodotte dai macrofagi e da altri leucociti (soprattutto linfociti) stimolano la proliferazione di fibroblasti e la deposizione di fibre collagene e di altre proteine della matrice. Il risultato finale sarà la sostituzione del tessuto originario danneggiato con tessuto fibroso (cicatrice). \*

**\*tradizionalmente, la fibrosi è considerata irreversibile, ma questo convincimento è ora messo in discussione.**



- l'agente lesivo persiste e/o
- sono presenti interferenze con i processi di guarigione

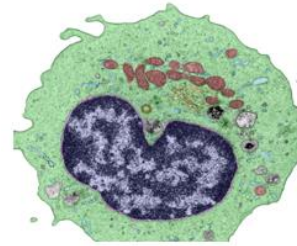
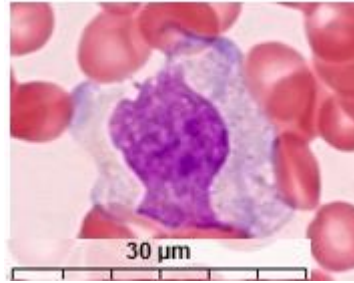


### **Infiammazione cronica**

Nell'insieme, caratterizzata da marcate modificazioni dell'architettura tessutale, per la presenza contemporanea e in vario grado in funzione dell'evoluzione del processo, di:

- **attività della risposta infiammatoria** (infiltrazione di cellule mononucleate: MØ, linfociti e plasmacellule)
- **danno tessutale** (necrosi), in buona parte secondario alla persistente risposta infiammatoria
- **fenomeni riparativi** (fibrosi, e angiogenesi)

## monociti / macrofagi

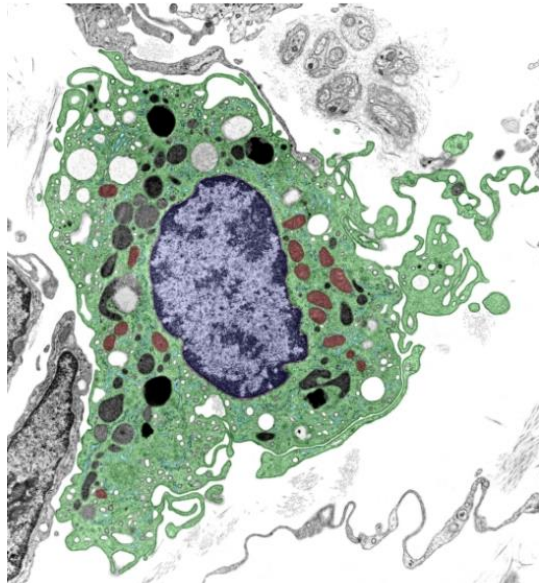


### Monocito

(ME, da <https://www.histologyguide.com/>)

- grande nucleo indentato
- Mitocondri (marrone)
- Golgi (giallo)
- RE (azzurro)

I **monociti** (4-9% dei leucociti circolanti) iniziano a migrare nell'interstizio relativamente presto nella maggior parte dei casi di infiammazione acuta; dopo qualche giorno, rappresentano il tipo cellulare predominante e persistono per giorni/settimane.



- I monociti reclutati sono attivati in **macrofagi (MØ)** :
  - aumentano di grandezza
  - hanno un metabolismo più attivo
  - contengono più enzimi lisosomiali
- Nell'insieme, i macrofagi attivati hanno una più grande capacità di fagocitare e distruggere il materiale fagocitato.

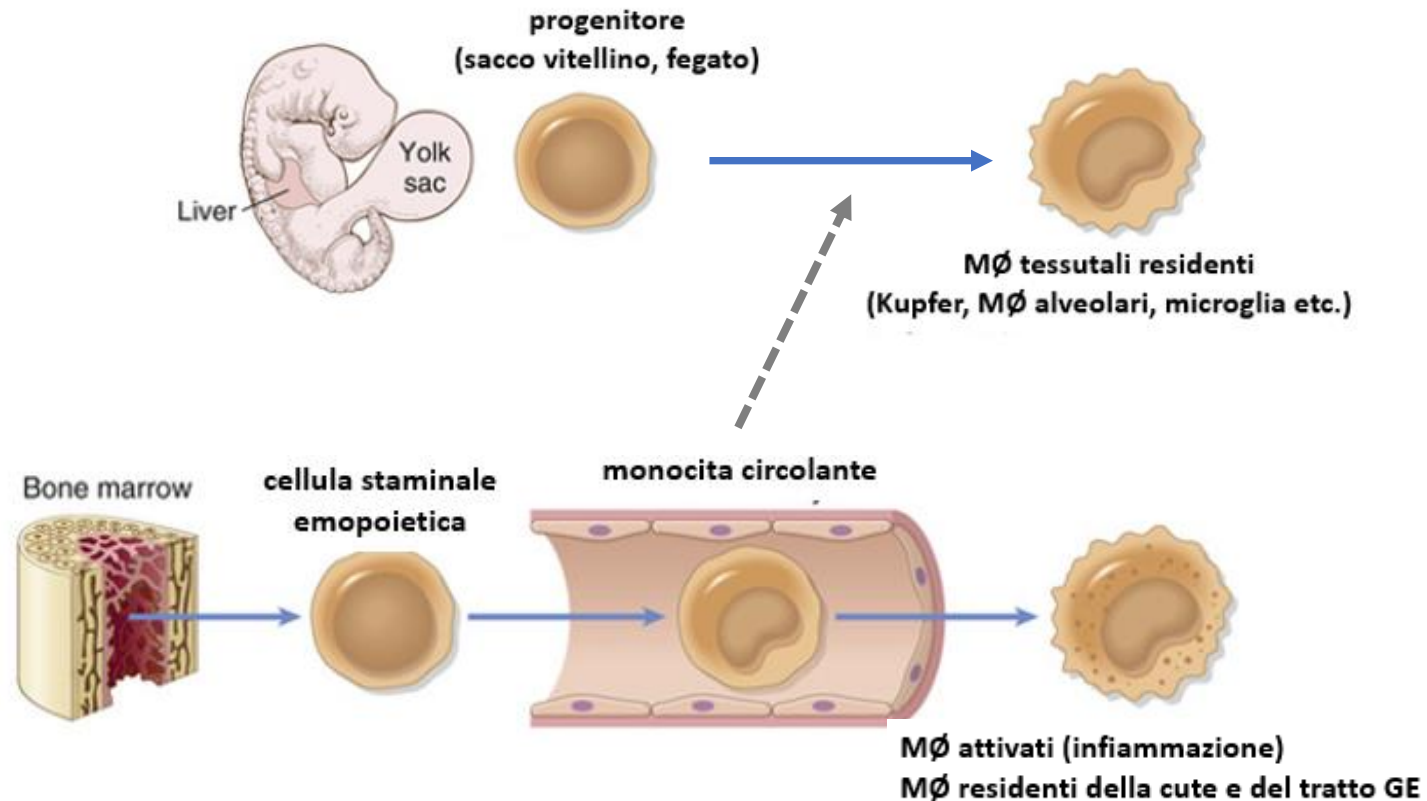
Nell'immagine a sn si notino: numerosi pseudopodi di varia forma e grandezza, le ampie zone nucleari di eucromatina, e lisosomi in vari stadi di sviluppo: primari, piccoli grigio scuro; secondari (fagolisosomi, più grandi, grigio scuro); terziari (corpi residui, nero, con materiale non digerito).

## Monociti/Macrofagi – Sistema dei fagociti mononucleati

Già nella vita embrionale e fetale, da progenitori residenti nel sacco vitellino e nel fegato derivano varie cellule macrofagiche del **sistema dei fagociti mononucleati**. Hanno una vita media lunghissima (anni), svolgono funzioni nell'omeostasi tissutale, e sono chiamati collettivamente **macrofagi tissutali residenti**: cellule di Kupfer nel fegato, MØ alveolari nel polmone, istiociti negli OLS, microglia nel SNC, osteoclasti nel tessuto osseo, mesangio nel rene, etc.).

Nella vita adulta, da cellule staminali emopoietiche midollari derivano i **monociti circolanti** ( $t/2 \approx 24$  h). Dai monociti circolanti derivano sia i **MØ coinvolti nell'infiammazione** sia i **MØ residenti della cute e del tratto GE**.

**NB:** La possibilità che alcuni tipi di MØ tissutali residenti possano essere ripopolati da monociti circolanti nel corso della vita adulta è oggetto di indagine (tratteggio).

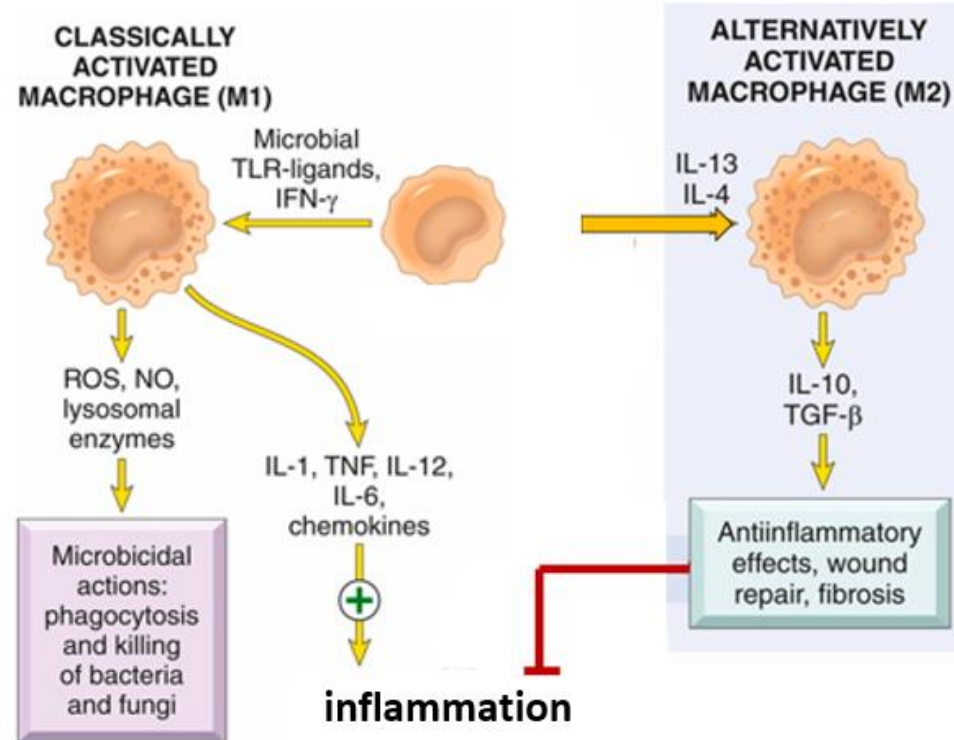


## Macrofagi nell'infiammazione: attivazione classica (M1) e alternativa (M2)

I MØ (come monociti circolanti) sono reclutati precocemente, e dopo poco tempo sostituiscono i neutrofili come popolazione cellulare predominante, svolgendo un'attività prevalentemente pro-infiammatoria.

### Attivazione classica, o M1

Il fenotipo M1 è indotto da prodotti microbici (interazione LPS-TLR), o da segnali da parte di cellule T (soprattutto IFN- $\gamma$  da cellule Th1), ma anche da sostanze estranee come cristalli e particolato. Cellule polarizzate M1 producono NO e ROS, sovra-regolano gli enzimi lisosomiali (distruzione del materiale ingerito), e soprattutto secernono citochine pro-infiammatorie (TNF, IL-1, IL-6 e IL-12 che stimola la differenziazione Th1).



I MØ hanno un ruolo fondamentale anche nell'avvio del processo riparativo associato all'infiammazione, svolgendo un'attività contrapposta a quella M1.

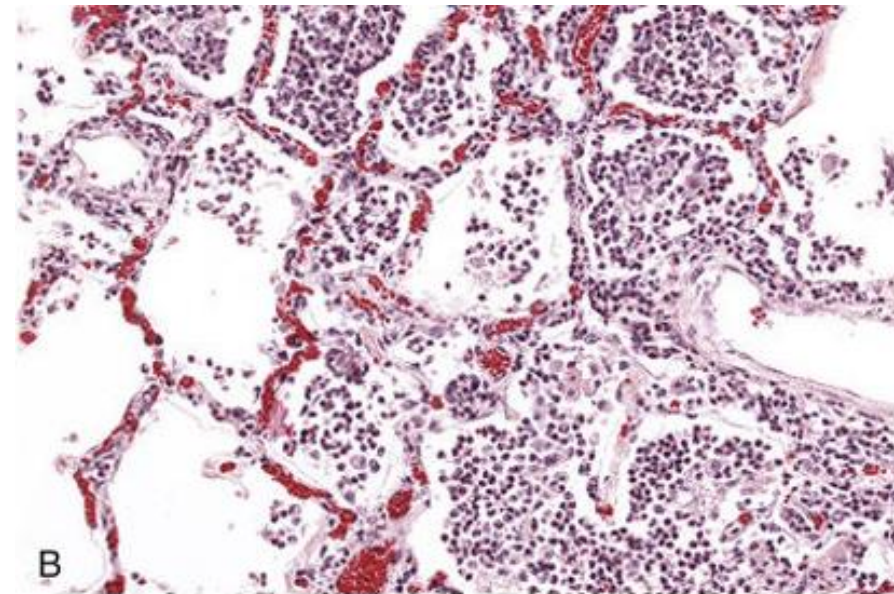
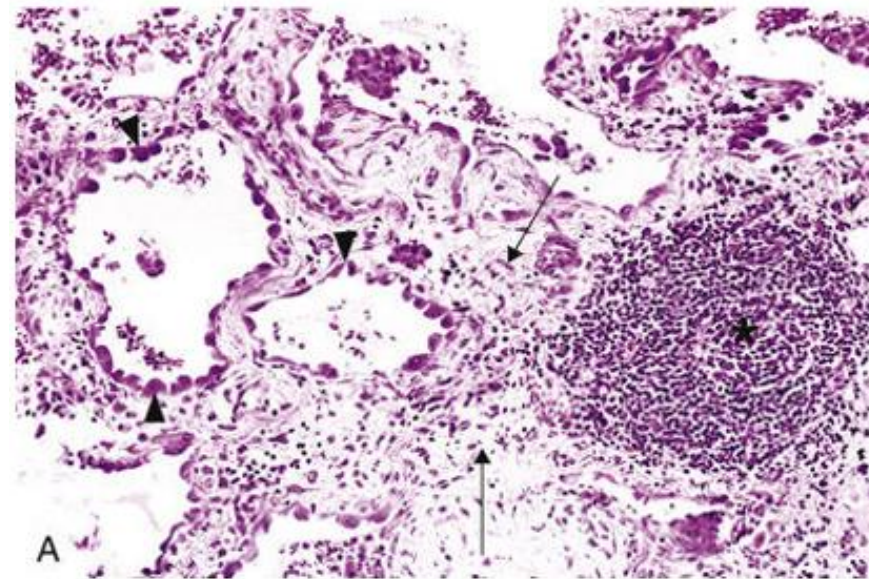
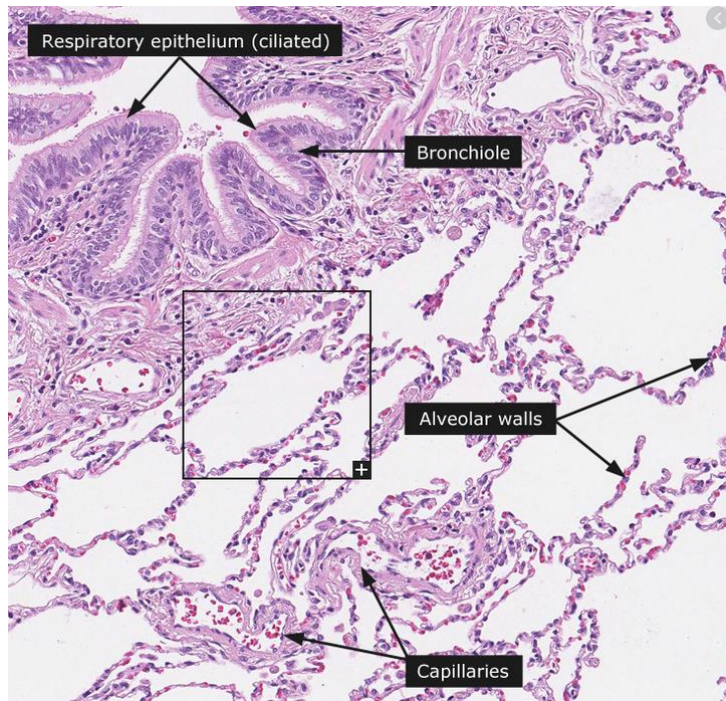
### Attivazione alternativa, o M2

Il fenotipo M2 è indotto da citochine come IL-4 e IL-13 prodotte da linfociti T (Th2) e da altre cellule. I MØ M2 producono citochine come IL-10 e TGF- $\beta$  che influenzano positivamente la riparazione tessutale (attivazione di fibroblasti, e stimolazione della sintesi di collagene), e VEGF per la promozione dell'angiogenesi.

NB. I MØ M2 non hanno attività microbicide: al contrario, le citochine prodotte inibiscono il fenotipo M1.

Eliminato lo stimolo lesivo, i MØ di regola scompaiono dalla sede del processo (muoiono, oppure si allontanano per via linfatica). Tuttavia, a volte l'accumulo di macrofagi persiste in quanto vengono ancora reclutati e/o proliferano (infiammazione cronica).

**NB: per quanto il modello M1/M2 sia concettualmente utile, si noti che nella realtà è spesso possibile osservare fenotipi intermedi.**



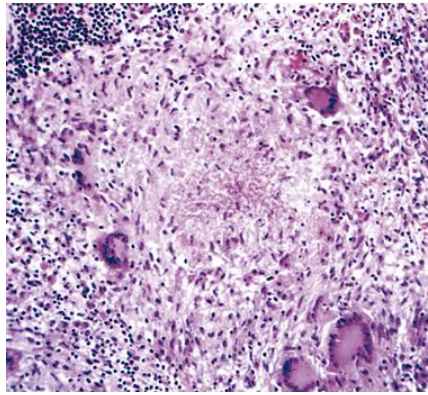
Tessuto polmonare normale (sopra), confrontato a destra con  
**(A) Infiammazione cronica**, in cui è possibile osservare la coesistenza delle tre principali manifestazioni morfologiche di accumulo linfo-monocitario (*asterisco*), necrosi tessutale (le normali strutture epiteliali sono sostituite da spazi delimitati da epitelio cuboidale (*punte di freccia*), e fibrosi (*frecce*); e **(B) infiammazione acuta**, in cui gli spazi alveolari sono riempiti di neutrofili e i vasi sanguigni sono congestionati.



### Tipologie di infiammazione cronica

•**Aspecifica**: infiltrazione di cellule mononucleate (macrofagi, linfociti e plasmacellule), fibroblasti (anche in proliferazione), e angiogenesi.

•**Infiammazione granulomatosa**: presenza di lesioni nodulari (granulomi) formate da aggregati di MØ (o di cellule da essi derivate, cellule epiteliodi) circondati da linfociti. Spesso, i macrofagi (e le cellule epiteliodi) si fondono e formano cellule giganti.



Nei granulomi associati a infezione da *Mycobacterium tuberculosis* (sn), la combinazione di ipossia e danno da ROS produce una zona centrale di necrosi (necrosi caseosa).

In altre forme granulomatose (ad es. nel morbo di Crohn, e nei granulomi da corpo estraneo), la zona centrale di necrosi è generalmente assente. La guarigione della lesione granulomatosa è accompagnata da fibrosi anche estesa.

### esempi di patologie in cui l'infiammazione cronica ha un **rilevante** ruolo patogenetico

1. **Infezioni da micobatteri, treponema, alcuni virus e funghi** (microrganismi a bassa tossicità che evocano una risposta immunitaria detta ipersensibilità ritardata); a volte è presente il quadro specifico di infiammazione cronica granulomatosa.
2. **Patologie dovute a esposizione prolungata ad agenti tossici esogeni** (ad es. silicosi) **o endogeni** (ad es. aterosclerosi).
3. **Diabete** (soprattutto tipo 2); **malattie neurodegenerative**.
4. **Tumori**

# Patologie associate a difetti della risposta infiammatoria

## Difetti della funzione leucocitaria

### primitivi (su base genetica)

LAD1 (difetto di adesione leucocitaria 1)	Mutazioni catena $\beta$ integrine CD11/CD18
LAD2 (difetto di adesione leucocitaria 2)	Mutazioni della fucosiltransferasi (sintesi dei recettori delle selectine)
Malattia granulomatosa cronica <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Legata alla X</li><li>▪ Autosomica recessiva</li></ul>	Difetto della ossidasi fagocitica e della produzione di ROS, dovuto a mutazioni della componente di membrana (legata alla X), o di componenti citosoliche (autosomica).
Deficit di MPO (mieloperossidasi)	Difetto del sistema MPO-H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Sindrome di Chediak-Higashi	Difetto della funzione associato a mutazioni di proteine coinvolte nel traffico lisosomiale.

### secondari (acquisiti)

Condizione patologica	Natura del difetto
Insufficienza midollare (tumori, radiazioni, chemioterapia)	Difetto di produzione
Diabete, tumori, sepsi, dialisi	Difetto di adesione e chemiotassi
Diabete, anemia, sepsi, malnutrizione	Difetto di fagocitosi e attività microbicida

## Difetti del complemento

Le patologie associate a difetti del sistema complemento sono quasi tutte dovute a deficit genetici riguardanti C1-9 e MBL.

Deficit acquisiti sono associati ad epatopatie croniche in fase avanzata (gli epatociti sono la principale fonte di C3 e C4) e a condizioni proteino-disperdenti (ad es. sindrome nefrosica).

Generalmente, i deficit del sistema complemento sono associati a infezioni batteriche ricorrenti e ad aumentata incidenza di condizioni autoimmunitarie. Infatti, la via classica normalmente si attiva per facilitare l'eliminazione di cellule apoptotiche e la prolungata permanenza di queste ultime (nel caso di deficit del complemento) induce una risposta immunitaria e la produzione di autoanticorpi.

**Deficit di C1-INH:** responsabile dell'**angioedema ereditario**. La mancanza di questa proteina compromette la capacità di prevenire l'attivazione spontanea del sistema. C1-INH è il principale inibitore fisiologico della callicreina e del XIIa. Il deficit di C1-INH produce edemi diffusi (particolarmente al viso, bocca e vie aeree) legati all'attivazione incontrollata del complemento e alla mancata inattivazione della bradichinina.

**Di converso, un'eccessiva attivazione del complemento appare implicata nelle condizioni di iper-infiammazione sistemica (sepsi, e infezioni virali covid incluso).**

### **Infiammazione: materiale integrativo.**

- 52. PAMP e DAMP**
- 53. molecole coinvolte nelle interazioni endotelio-leucocitarie**
- 54. infiammazione acuta e cronica: caratteristiche generali a confronto**
- 55. neutrofili e macrofagi: proprietà a confronto**
- 56. esiti dell'infiammazione: formazione del tessuto cicatriziale**
- 57-61: interazioni fra cellule, matrice extracellulare**
- 62. infiammazione, domande d'esame.**

## **PAMP e DAMP: Pathogen-Associated Molecular Patterns e Damage (o Danger)-Associated Molecular Patterns.**

**PAMP: strutture molecolari spesso ripetute, condivise da specie microbiche fra loro correlate, essenziali per la sopravvivenza di dette specie, e assenti nelle cellule animali.**

Esempi :

- **lipopolisaccaride (LPS)**, membrana esterna della parete cellulare di batteri Gram-negativi
- **lipoproteine e lipopeptidi batterici**
- **porine**, membrana esterna della parete cellulare di batteri Gram-negativi
- **peptidoglicani**, e **acidi lipoteicoici**, in prevalenza nella parete cellulare di batteri gram-positivi
- **acidi micolici**, batteri acido-resistenti
- **glicani ad alto contenuto di mannosio (o fruttosio)**, comunemente presenti in glicoproteine e glicolipidi microbici ma rari nelle corrispondenti molecole dell'uomo
- **flagellina**, costituente dei flagelli batterici
- **acidi nucleici batterici e virali**, caratterizzati da un alto contenuto di dinucleotidi CpG non metilati (la C adiacente ad una G è priva di -CH<sub>3</sub>). Al contrario, il DNA umano presenta sequenze CpG a più bassa frequenza, prevalentemente con C metilata
- **N-formilmetionina**, aminoacido comune nelle proteine batteriche
- **RNA virale a singolo e doppio filamento**, rispettivamente presenti nel genoma di virus a RNA e durante la replicazione virale.

**DAMP: strutture molecolari provenienti dall'ambiente extra- e/o intracellulare, la cui presenza è associata a condizioni di stress/danno cellulare e/o modificazioni del microambiente.**

Esempi:

- **fosfolipidi di membrana alterati**
- **molecole normalmente contenute in fagosomi e lisosomi, delocalizzate nel citosol** a seguito di un danno della membrana di tali organelli
- **molecole normalmente presenti nell'ambiente intracellulare (ad es. ATP, DNA, proteine associate al DNA, RNA), fuoriuscite da cellule danneggiate.**

**Altre strutture/segnali molecolari capaci di evocare una risposta infiammatoria:**

- **LDL ossidate, urato di sodio** (difficilmente eliminabili, si associano a infiammazione cronica).
- **molecole prodotte da cellule in condizioni di stress/danno:** citochine (IL-1, IL-18)

## Molecole di adesione endotelio-leucocitarie

Famiglia	Molecola di adesione	Distribuzione cellulare	ligando
<b>selectine</b>	P-selectina E-selectina L-selectina	EC attivate (TNF, IL1, istamina, trombina) EC attivate (TNF, IL1) PMN, Monociti, T, B	Tetrasaccaride sialil-Lewis X-GP Tetrasaccaride sialil-Lewis X-GP Tetrasaccaride sialil-Lewis X-GP
<b>integrine</b>	LFA-1 (CD11a/CD18) MAC-1 (CD11b/CD18) VLA-4 (CD49a/CD29) $\alpha 4\beta 7$ (CD49d/CD29)	PMN, monociti, T Monociti, cellule dendritiche Monociti, T Monociti, T (Peyer)	ICAM1, ICAM2, su EC attivate ICAM1, ICAM2, su EC attivate VCAM su EC attivate VCAM su EC intestino
<b>Ig</b>	CD31	EC, leucociti	CD31 (interazione omotipica)

### Principali meccanismi molecolari implicati nell'adesione endotelio-leucocitaria

- **Ridistribuzione delle molecole di adesione sulla superficie cellulare endoteliale.** Il processo si svolge in pochi minuti, ed è importante nel determinare l'iniziale rotolamento dei leucociti sull'endotelio (ad es. redistribuzione della P-selectina).
- **Induzione di molecole di adesione sulla superficie cellulare endoteliale.** Il processo richiede una neosintesi proteica e inizia dopo un intervallo di tempo di 1-2 h (ad es. sintesi di E-selectina).
- **Aumento dell'affinità di legame.** Processo molto rapido (ad es. integrine leucocitarie).

## Inflammatione acuta e cronica: caratteristiche generali a confronto

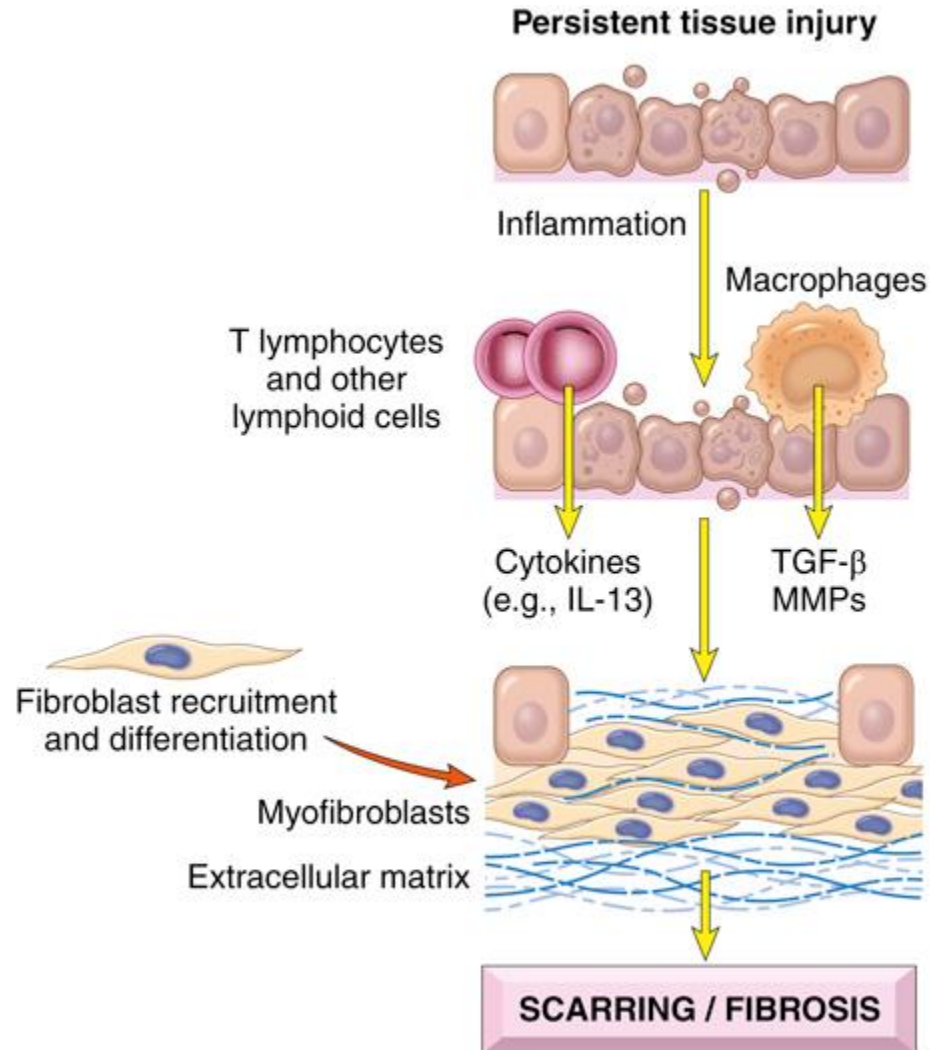
	<b>inflammatione acuta</b>	<b>inflammatione cronica</b>
<b>durata</b>	Breve (ore-giorni)	Lunga (settimane-mesi)
<b>modificazioni tessutali</b>	Molto appariscenti, ma generalmente moderate e autolimitanti: tipica è la formazione di essudato (accumulo a livello interstiziale di fluido, proteine, e leucociti).	Possono essere severe e progressive: presenti fenomeni di necrosi, fibrosi, e angiogenesi.
<b>principali leucociti coinvolti</b>	granulociti polimorfonucleati (PMN) neutrofili	macrofagi e linfociti
<b>segni e sintomi (locali e sistemici)</b>	generalmente marcati	generalmente moderati

## Neutrofili e macrofagi: proprietà a confronto

	Neutrofili	Macrofagi
<b>origine</b>	HCS (midollo osseo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCS (MØ infiammatori)</li> <li>• Cellula staminale sacco vitellino e fegato (MØ residenti)</li> </ul>
<b>durata della vita nei tessuti</b>	1-2 giorni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MØ infiammatori: giorni-settimane</li> <li>• MØ residenti: anni</li> </ul>
<b>risposta all'attivazione</b>	Rapida e di breve durata, principalmente degranulazione e attività enzimatica	Lenta e prolungata, spesso dipendente da attività trascrizionale
<b>ROS</b>	Rapida induzione e notevole produzione	Meno prominente
<b>NO</b>	Produzione scarsa/assente	Produzione indotta da iNOS
<b>degranulazione</b>	Risposta maggiore, immediata, consegue a riarrangiamento del citoscheletro	Meno prominente
<b>citochine</b>	Produzione scarsa/assente	Attività funzionale maggiore, dipendente da attività trascrizionale
<b>NET</b>	Sì, indotta rapidamente	No
<b>secrezione di enzimi lisosomiali</b>	Attività maggiore	Produzione scarsa/assente

HCS, cellula staminale emopoietica

## Esiti dell'infiammazione: tessuto cicatriziale

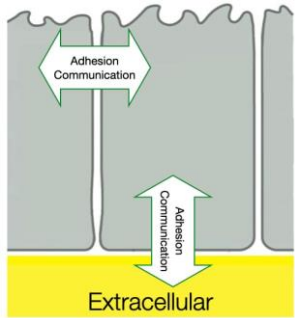


- **In risposta a citochine e GF, i fibroblasti penetrano dai margini e migrano verso il centro della zona interessata.** Alcuni di essi si differenziano in miofibroblasti che, grazie al loro contenuto di actina e all'aumentata attività contrattile, contribuiscono ad avvicinare fra loro i margini della zona interessata. Quando sono attivati, fibroblasti e miofibroblasti aumentano la produzione di costituenti del connettivo (collagene e altre proteine). La sintesi di collagene inizia abbastanza presto (3-5 gg, nella guarigione delle ferite), e procede per diverse settimane. Si noti che l'accumulo di collagene dipende non solo dall'aumentata sintesi, ma anche dalla sua ridotta degradazione.
- **TGF- $\beta$  è la più importante citochina implicata nella sintesi e deposizione delle proteine del connettivo.** Prodotta dalla maggior parte delle cellule del tessuto di granulazione, macrofagi inclusi, il TGF- $\beta$  regola la funzione dei fibroblasti (aumento della migrazione e proliferazione, aumento della sintesi proteica, e riduzione della degradazione della ECM). Il TGF- $\beta$  non solo è implicato nella cicatrizzazione tessutale successiva a un danno (acuto), ma ha un ruolo importante anche nella fibrosi (ad es. polmonare, epatica o renale) nell'infiammazione cronica. In aggiunta, il TGF- $\beta$  è una citochina antiinfiammatoria (inibizione della proliferazione linfocitaria e dell'attività funzionale di altri leucociti).

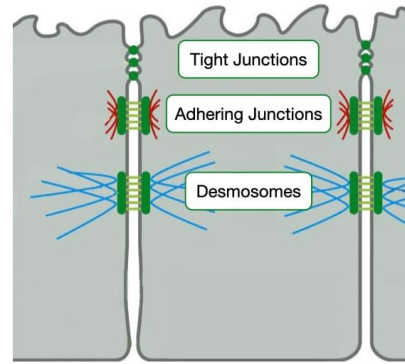


# Interazioni fra cellule

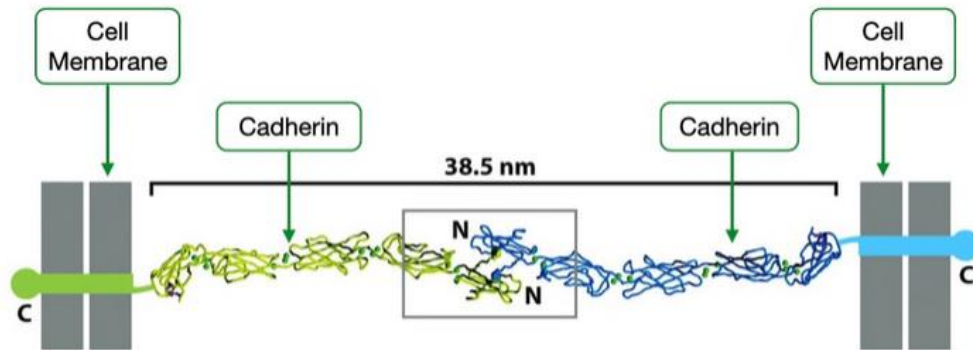
Da: [https://medcell.org/tbl/cells\\_to\\_tissues/reading.php](https://medcell.org/tbl/cells_to_tissues/reading.php)



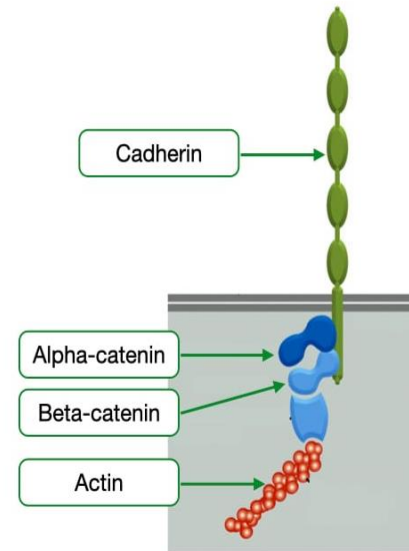
1. Ai fini della costituzione/mantenimento dell'omeostasi tissutale, le singole cellule stabiliscono interazioni reciproche, e interazioni con componenti della ECM



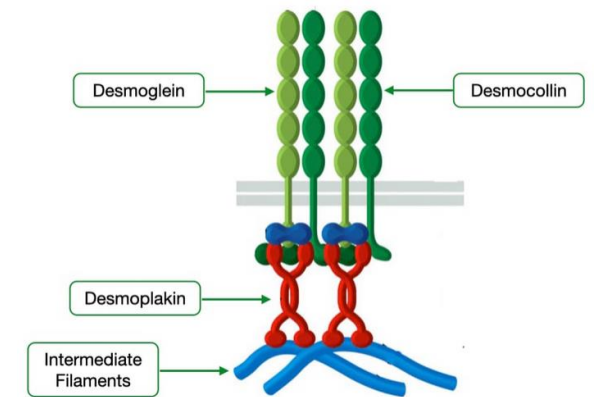
2. **Interazioni cellula-cellula.** Principalmente mediate da tre complessi proteici: giunzioni strette (TJ), giunzioni aderenti (AJ), e desmosomi (D). TJ: posizione apicale negli epiteli; si noti che AJ e D hanno architettura simile: usano componenti della stessa famiglia di proteine, le caderine, per l'interazione cellula-cellula e interagiscono con il citoscheletro (le AJ con filamenti di actina, i D coi filamenti intermedi).



3. **Le caderine di cellule adiacenti interagiscono fra loro coi loro domini N-terminali.** La famiglia delle caderine è molto ricca, >100 componenti divisi in 4 classi: classiche (E-cadherin, N-cadherin and VE-cadherin), desmosomiche (desmoglein and desmocollin), altre. Le classiche tipicamente interagiscono omotipicamente → identità cellulare nei tessuti (ad es le E-cadherine usate dalle cellule epiteliali privilegiano l'interazione fra cellule epiteliali e non con altri citotipi. Il clustering di caderine sulla plasmamembrana favorisce e rafforza l'interazione, e il clustering è guidato dalle interazioni col citoscheletro.

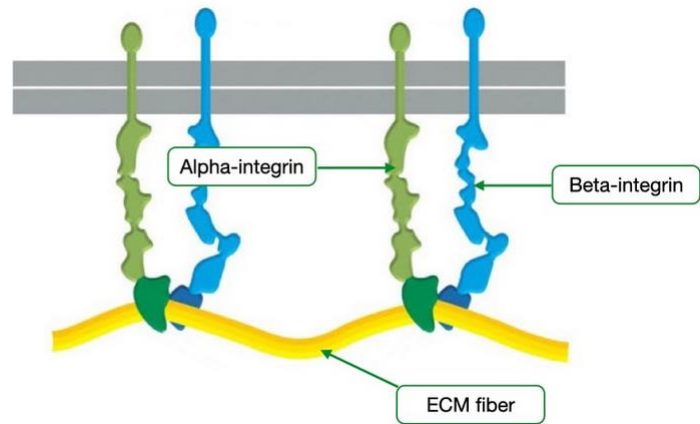


4. **Nelle AJ, alfa catenina e beta-catenina legano le caderine ai filamenti di actina.** Beta catenina è un fattore di trascrizione implicato nella crescita/proliferazione.

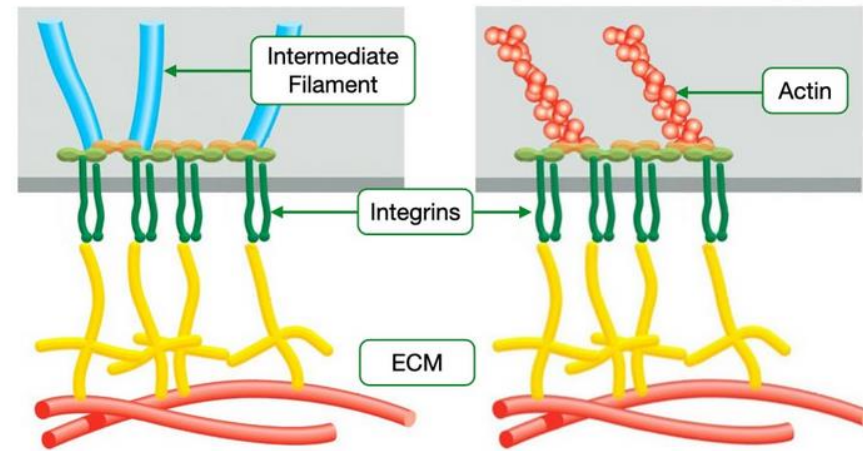


5. **Le caderine dei desmosomi interagiscono eterotipicamente,** e un set di proteine le associano ai filamenti intermedi. Con queste interazioni le cellule resistono a maggiori sollecitazioni meccaniche (epitelio della cute ad esempio)

## Interazioni cellule-ECM: le integrine



**9. Integrine.** Eterodimeri  $\alpha\beta$  ( $\alpha$ , n.18;  $\beta$ , n.8, per 24 distinte coppie; ogni coppia appartiene a classi distinte in relazione ai partner di interazione (ad es. una classe lega il collagene, un'altra la fibronectina; altre integrine legano la laminina).



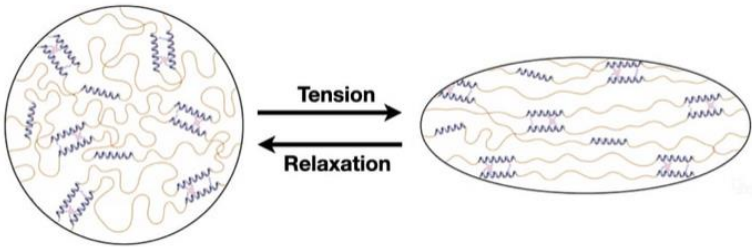
**10. Come le caderine, le integrine sono connesse al citoscheletro:** nella maggior parte dei casi a filamenti di actina via proteine intermedie (talin, vinculin e alpha-actinin); in alcuni casi le integrine si associano a filamenti intermedi (marcate forze esterne) e concorrono a formare una struttura detta emidesmosoma.

## La matrice extracellulare: componenti principali

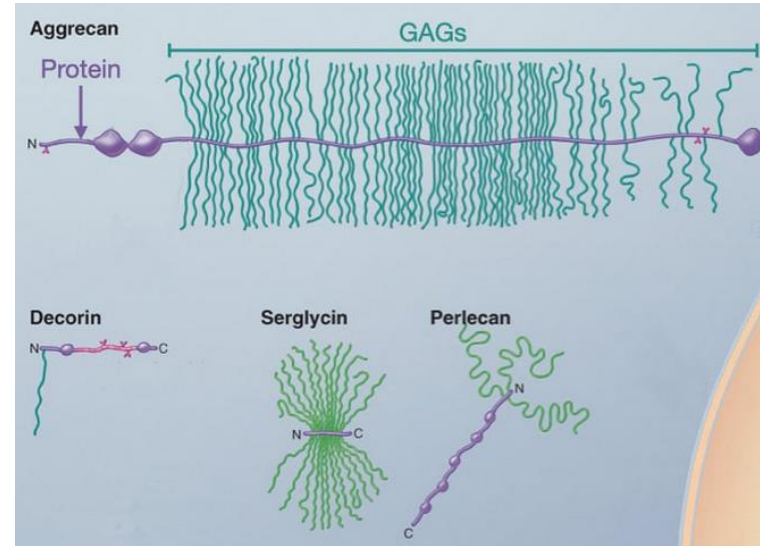
Fibrillar: type I, type II, type III



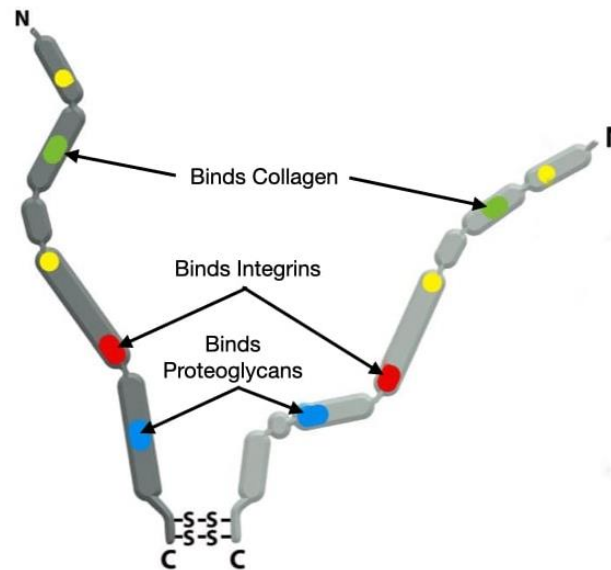
Network: type IV



**6. La maggior parte delle ECM è costituita da un mix di collagene e fibre elastiche.** Il collagene è il componente maggiore della ECM: quello fibrillare conferisce resistenza alla tensione, mentre il collagene tipo IV (network) ha funzioni scaffold. Similmente al collagene, le fibre elastiche resistono alla tensione, ma la loro proprietà elastica consente al tessuto di recuperare la sua forma quando la forza ha cessato di agire.

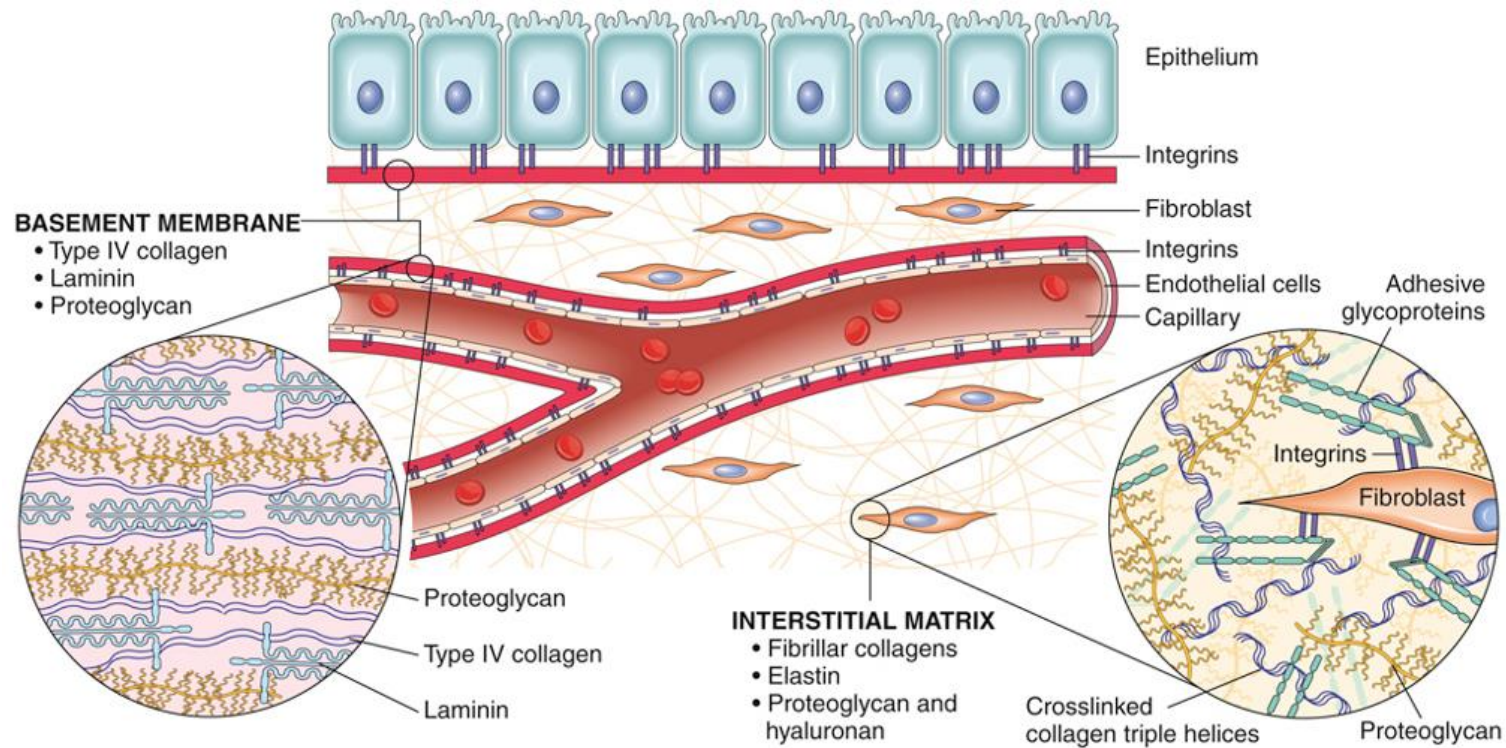


**7. I proteoglicani sono singoli polipeptidi ricchissime di catene laterali di zuccheri,** tanto che in molti casi sono più carboidrati che proteine. La loro funzione nella ECM è di resistere alla compressione (gli zuccheri carichi negativamente attraggono Na e quindi H<sub>2</sub>O, e la ritenzione di H<sub>2</sub>O conferisce resistenza alla compressione).



**8. Le glicoproteine, diversamente dai proteoglicani, hanno meno carboidrati.** Fra le più importanti, la **fibronectina**: proteina con distinti domini ai fini delle interazioni con collagene, proteoglicani, e integrine → la fibronectina interconnette fra loro componenti della ECM e le cellule con la ECM. La **laminina** è la principale glicoproteina della membrana basale (vedi). Media l'attacco cellulare interagendo con le integrine, ed è implicata in numerosi processi cellulari.

## La ECM: una visione d'insieme



**Matrice extracellulare.** I principali componenti della ECM includono collagene, proteoglicani e glicoproteine adesive. Sia le cellule epiteliali che quelle mesenchimali (ad es. fibroblasti) interagiscono con la ECM tramite integrine. **La ECM è presente in due forme di base: matrice interstiziale e membrana basale, diverse per architettura e composizione generale.**

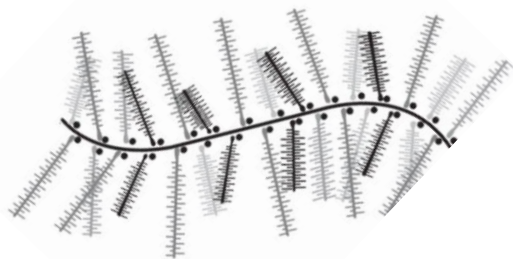
Molti componenti della ECM (ad es., elastina, fibrillina, ialuronato e syndecan) non sono mostrati in figura.

La ECM ha un'importanza fondamentale per il mantenimento della normale architettura tessutale, grazie alle sue funzioni di: (i) supporto meccanico: ancoraggio e mantenimento della polarità cellulare, migrazione; struttura portante nella rigenerazione tessutale; (ii) controllo della proliferazione cellulare: lega e presenta fattori di crescita alle cellule; media l'interazione con integrine cellulari; nella risposta infiammatoria, fattori di crescita associati in forma inattiva alla ECM sono resi disponibili.

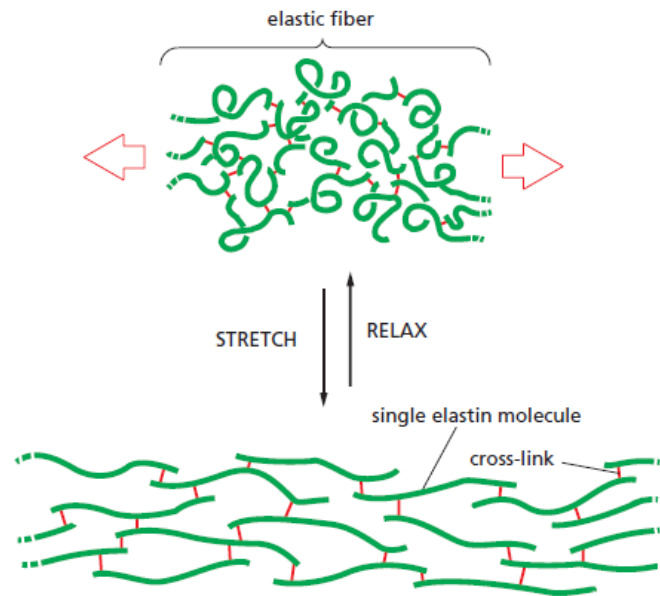
La ECM è presente in due forme di base: (i) matrice interstiziale, costituita principalmente da collagene fibrillare e non, fibronectina, elastina, proteoglicani, ialuronato, e (ii) **membrana basale** (collagene tipo IV amorfo non fibrillare e laminina, come principali componenti).



**COLLAGENE.** Principale costituente della ECM interstiziale (e del tessuto cicatriziale). Il collagene fibrillare (tipi I, II, III, e V) è soprattutto presente nel tessuto cicatriziale, oltre che nei tendini, ossa e cute. La sua eccellente **resistenza alla trazione** è conferita da legami crociati laterali fra le eliche, per la formazione dei quali è necessaria una reazione enzimatica che richiede come cofattore la vitamina C. Il deficit di vit C (scorbuto) è associato a inefficace guarigione delle ferite e facile sanguinamento.



**PROTEOGLICANI, AC. IALURONICO.** I proteoglicani (nella figura in associazione ad uno scheletro di ac. ialuronico) formano gel altamente idratati, **resistenti alla compressione**. Nelle cartilagini articolari, i proteoglicani formano anche uno strato lubrificante interposto fra le superfici ossee. In aggiunta, i proteoglicani funzionano da serbatoi per GF secreti (ad es. FGF e HGF). Alcuni proteoglicani sono proteine integrali di membrana implicate nella proliferazione, migrazione e adesione (ad es. legando e concentrando GF e chemochine).



**ELASTINA.** L'elastina conferisce ai tessuti la capacità di recuperare la propria forma dopo una deformazione fisica. L'elasticità è una proprietà di grande importanza per esempio nelle valvole cardiache e nella parete dei grandi vasi, al fine di accomodare il ricorrente flusso pulsatile, così come per parenchima polmonare, utero, cute e legamenti.

**GLICOPROTEINE ADESIVE E RECETTORI DI ADESIONE.** Molecole di varia struttura, coinvolte nelle interazioni cellula-cellula, cellula-ECM, ed ECM-ECM. **Fibronectina e laminina sono forme prototipiche delle glicoproteine adesive**, essendo rispettivamente costituenti maggiori della ECM interstiziale e della membrana basale.

- la **fibronectina**, presente nei tessuti e nel plasma, è sintetizzata da molte cellule (fibroblasti, monociti, ed EC). Nella guarigione delle ferite, la fibronectina opera da supporto per la successiva deposizione di ECM, nonché per l'angiogenesi e successiva riepitelizzazione.
- la **laminina** è la più importante glicoproteina della BM: media l'attacco cellulare e modula proliferazione, differenziazione e motilità cellulare. L'interazione cellulare con costituenti ECM quali laminina e fibronectina è mediata dalle integrine. Queste ultime, quindi, connettono strutturalmente e funzionalmente il citoscheletro cellulare all'ambiente esterno. Le integrine mediano anche le interazioni adesive intercellulari, e il loro ingaggio può innescare vie di segnalazione che influenzano forma, motilità, proliferazione e differenziazione cellulare.

## **II. Infiammazione**

1. Essudato infiammatorio: definizione, meccanismo di formazione e principali mediatori.
2. Essudato infiammatorio: definizione e principali aspetti morfologici.
3. Segni cardinali dell'infiammazione acuta, modificazioni del microcircolo ed effetti sulle forze di Starling.
4. Modificazioni vascolari nell'infiammazione acuta: caratteristiche, meccanismi, principali mediatori.
5. Avvio della risposta infiammatoria: componenti cellulari e molecolari.
6. Risposta infiammatoria acuta: reclutamento e attivazione leucocitaria.
7. Il sistema linfatico: ruolo nella risposta infiammatoria/immunitaria (aspetti fisiopatologici e clinici).
8. Il sistema del complemento: caratteristiche generali, e funzioni di riconoscimento e attivazione.
9. Il sistema del complemento: caratteristiche generali e funzioni effettrici.
10. Citochine infiammatorie
11. Metaboliti dell'acido arachidonico nell'infiammazione
12. Infiammazione: i sistemi dei mediatori plasmatici (caratteristiche generali, interconnessioni).
13. Mediatori dell'infiammazione: definizione, classificazione, caratteristiche generali.
14. PMN neutrofili nella risposta infiammatoria: caratteristiche e principali funzioni.
15. Macrofagi: caratteristiche generali, ruolo nell'infiammazione/immunità, fenotipi M1 e M2.
16. Infiammazione acuta e cronica a confronto: modificazioni tessutali e infiltrato leucocitario.
17. Infiammazione cronica: definizione, cause più comuni, caratteristiche patologiche e implicazioni cliniche.
18. Effetti sistemici dell'infiammazione: meccanismi responsabili e implicazioni clinico-patologiche.
19. Patologie associate a difetti della risposta infiammatoria
20. Esiti dell'infiammazione acuta
21. Esiti dell'infiammazione acuta: guarigione per cicatrizzazione.